

**ZEHN JAHRE KRYOSPERMABANK DER
DERMATOLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
EJAKULATE VON HODENTUMORPATIENTEN**

FRANK - MICHAEL KÖHN

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554610_0040

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand : Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Otto Braun-Falco

Zehn Jahre Kryospermabank der Dermatologischen Univer-
sitätsklinik München unter besonderer Berücksichtigung
der Ejakulate von Hodentumorphpatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Frank - Michael Köhn

aus
Essen
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c.
Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Die Geschichte der Kryospermakonservierung	4
3. Indikationen für die Kryokonservierung von menschlichen Spermatozoen	7
4. Kryospermadepots an der Dermatologischen Universitätsklinik München	9
4.1 Gefriermethode	9
4.1.1 Kryoprotektivum	9
4.1.2 Gefriervorgang	13
4.2 Zusammensetzung des Patientengutes an der Kryospermabank München	14
4.3 Anzahl der Kryospermadepots	17
4.4 Lagerungsdauer der kryokonservierten Ejakulate	23
4.4.1 Gründe für die Auflösung von Kryospermadepots	25
5. Hodentumoren	27
5.1 Einführung	27
5.2 Diagnose und Behandlung der Hodentumoren	28
5.3 Überlebensrate von Patienten mit Hodentumor	31
5.4 Fertilitätsprognose von Hodentumorpatienten	32

5.5	Vererbung von Hodentumoren	34
6.	Instrumentelle Insemination	38
6.1	Einleitung	38
6.2	Ergebnisse der instrumentellen Insemination (Literaturübersicht)	39
6.3	Instrumentelle Insemination mit Sperma schlechter Qualität	40
6.4	Anzahl möglicher Inseminationszyklen mit kryokonservierten Ejakulaten von Hodentumorphpatienten	43
6.5	Inseminationen mit Kryosperma der Münchener SpermaBank und deren Erfolge	46
6.6	Die Bedeutung der IVF (In-Vitro-Fertilisation) für Inseminationserfolge mit kryokonserviertem Sperma	50
6.6.1	In-Vitro-Fertilisation mit Kryosperma von Hodentumorphpatienten - ein Fallbeispiel	51
7.	Kryospermakonservierung bei Hodentumorphpatienten	54
7.1	Einleitung	54
7.2	Alter der Hodentumorphpatienten	55
7.3	Spermamaparameter der Hodentumorphpatienten	56
7.3.1	Globalmotilität und Progressivmotilität	58
7.3.1.1	"Recovery-Rate" der Globalmotilität und der Progressivmotilität nach dem Auftauen	64
7.3.2	Spermatozoendichte	68
7.3.3	Spermatozoenmorphologie	71
7.3.4	Fructosegehalt	73

7.3.5	Ejakulatmenge	73
7.3.6	Eosintest	76
7.4	Auswirkungen des Gefrier-Auftau-Vorganges auf die Spermatozoen (Literaturübersicht)	78
7.5	Intraindividuelle Schwankungen der Spermaparameter von Hodentumorpatienten	83
8.	Fertilitätscharakteristika: Die Bewertung der männlichen Fruchtbarkeit anhand der Spermaparameter	87
9.	Diskussion	93
9.1	Indikationen für Anlage eines Kryospermadepots	93
9.2	Qualität der Spermioogramme von Hodentumorpatienten	96
9.3	Minimalkriterien für die Anlage von Kryospermadepots	97
9.4	Verwendung des kryokonservierten Spermas	103
10.	Zusammenfassung	105
11.	Literatur	109

1. Einleitung

Die Methode der Konservierung von Sperma mit Hilfe von flüssigem Stickstoff wird schon seit längerer Zeit praktiziert, wobei sie zunächst auf die Viehzüchtung beschränkt blieb, später aber auch im humanmedizinischen Bereich eingesetzt wurde. Der Gedanke, durch Lagerung menschlichen Spermias aktiv in das Reproduktionsgeschehen einzugreifen, ist vor etwas mehr als 200 Jahren bereits von Spallanzani (112) formuliert worden. Seit Mitte der fünfziger Jahre erwog man dann in der Humanmedizin, Banken für Humansperma auf der Grundlage der Kryotechnik einzurichten.

Mit dem Einfrieren von Ejakulaten zum Zwecke der späteren künstlichen Befruchtung wurde an der Dermatologischen Klinik München Anfang der siebziger Jahre begonnen. Im Zeitraum zwischen 1974 und 1983 wurde eine große Anzahl von Spermaproben auf die Gefrierfähigkeit hin untersucht und zum Teil konserviert. Grund für die Anlage eines Depots war häufig der drohende Fertilitätsverlust von Tumorkranken, um später in geeigneten Fällen die Zeugung von Nachkommen durch künstliche Insemination mit Kryosperma zu ermöglichen. Die eingelagerten Ejakulate sind also ausschließlich für später durchzuführende homologe Inseminationen bestimmt. Spermien für heterologe Inseminationen ist bisher nicht eingefroren worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Erfahrung der

Kryospermabank München in dem Zeitraum zwischen 1974 und 1983 zusammenzufassen und mit den Erfahrungen der Literatur zu diskutieren.

Es wird dabei insbesondere auf folgende Probleme eingegangen:

- 1) Anzahl der Patienten, die auf die Gefrierfähigkeit ihres Spermas hin untersucht wurden.
- 2) Bei welchen und wieviel Patienten erschien die Anlage eines Spermadepots sinnvoll?
- 3) Indikationen zur Anlage von Spermadepots.
- 4) Wie sahen die Spermaparameter der Hodentumorph Patienten aus?
- 5) Welcher Verwendung wurden die kryokonservierten Ejakulate bisher zugeführt?

Schill (93) hat 1972 in einer Übersichtsarbeit die Anwendungsmöglichkeiten der Kryospermakonservierung zusammengefaßt. Besondere Berücksichtigung sollen in der vorliegenden Arbeit die Spermiogramme jener Patienten finden, die vor der Weiterbehandlung eines Hodentumors durch Bestrahlung, Zytostatika oder Lymphadenektomie ihr Sperma konservieren lassen wollten, um bei einem Verlust der Fertilität später eine künstliche Insemination durchführen zu können.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang:

- die Qualität der Spermiogramme von Hodentumorph Patienten vor und nach dem Gefriervorgang,
- die Frage, inwieweit die Spermaparameter schon vor der

Tumorthherapie pathologische Werte aufweisen,

- die Beurteilung der Fertilität von Hodentumorph Patienten
- die Problematik der Vererbung von Hodentumoren,
- die Erfolgchancen für künstliche Inseminationen mit kryokonservierten Ejakulaten von Hodentumorph Patienten.

Schließlich werden die Minimalkriterien für die Anlage von Kryospermade pots diskutiert.

2. Die Geschichte der Kryospermakonservierung

Erste Beobachtungen über die Reaktion menschlicher Spermatozoen bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt sind von Spallanzani aus dem Jahre 1776 überliefert (112, 93), der Spermatozoen in Schnee einfrohr.

1866 entwickelte Mantegazza die Idee, Humansperma zu konservieren. Sperma von in den Krieg ziehenden Soldaten sollte eingefroren werden, um im Todesfall später deren Frauen inseminieren zu können.

Nähere Erkenntnisse über die Gefrierfähigkeit von Sperma begann man in dem Zeitraum nach 1938 zu gewinnen, als durch Untersuchungen von Jahnel 1938 (51), Shettles 1940 (114), Hoagland, Pincus 1942 (46) und Parkes 1945 (78) bewiesen wurde, daß Spermatozoen Temperaturen von -269°C überleben und bei -79°C gespeichert werden können. Zudem wurden genauere Modalitäten des Gefrier- und Auftauvorganges ausgearbeitet. Der Durchbruch der neuen Technik setzte 1949 mit der Entdeckung des Glycerins als Kryoprotektivum durch Polge, Smith und Parkes (84) ein.

Die Kryokonservierung von Sperma stellte sich für die Rinderzucht von enormen wirtschaftlichen Vorteil heraus. Erste weitgehende Erfahrungen mit dem Verhalten von Spermatozoen auf Kälte und ihrer Fertilisationspotenz kamen deshalb aus der Veterinärmedizin.

Im Jahre 1953 berichteten Bunge, Keettel, Sherman (23) von der ersten Schwangerschaft nach künstlicher Insemination

mit in Trockeneis konserviertem Sperma. Das Kind wies eine normale Entwicklung und keine Fehlbildungen auf.

Bis Mitte der sechziger Jahre wurde über insgesamt 26 Geburten berichtet (113), bei denen kältekonserviertes Sperma Anwendung fand.

1962/1963 kann als weiterer Markstein in der Erforschung der Kryotechnik angesehen werden, da Sherman (109) verbesserte Methoden der Kältekonservierung entwickelte und die Tiefgefrierung bei -196°C in flüssigem Stickstoff einführte. Bereits ein Jahr später wurde über vier Geburten unter Anwendung dieser Technik berichtet. Die Ejakulate waren mit Glycerin durchmischt, dann in den Dämpfen des flüssigen Stickstoffs eingefroren und im flüssigen Stickstoff selbst eingelagert worden.

1968 wurde als Kryoprotektivum eine Mischung aus Natriumzitrat, Fruktose, Glycerin, Eidotter und Antibiotika vorgeschlagen (50), wie man es seit 1978 auch in München benutzt. Zunehmend beschäftigten sich die einzelnen Forschergruppen mit den Auswirkungen des Gefrier- und Auftauvorganges auf die einzelne Samenzelle:

- 1968 - Aerobe und anaerobe Milchsäureproduktion
 (Ackerman 1)
- 1968 - 1970 - DNA-Gehalt, Hyaluronidasespiegel in kryokonservierten Spermatozoen (Ackerman, Sod-Moriah, 2, 3)
- 1975 - Akrosinaktivität in kryokonservierten Spermatozoen (Schill, 95)

Außerdem nahmen die Erfahrungen über die Fertilisationskapazität von langzeitgelagertem Kryosperma zu:

- 1969 - Konzeption mit drei Jahre lang kryokonser-
vierten Spermatozoen (Fjällbrant, Ackerman,
34)
- 1972 - 1973 - Normale Schwangerschaft durch 10 Jahre lang
kryokonserviertes Sperma (Sherman, 110)
- 1974 - Motilität und Y-Chromosomenfluoreszenz unver-
ändert nach 13 Jahren Lagerung (Sherman,
Char, 111)

Die Konservierung von Humansperma in flüssigem Stickstoff ist mit den Erfolgen und Fortschritten in der instrumentellen Insemination verknüpft.

Im Jahre 1779 unternahm der schottische Arzt Hunter die erste künstliche Befruchtung (112). Das Sperma stammte von einem Mann mit Hypospadie.

1884 wird als erster sicherer Zeitpunkt einer heterologen Insemination betrachtet (112).

Mittlerweile geht die Anzahl der künstlichen Befruchtungen pro Jahr schätzungsweise in die zehn- bis hunderttausende in der Humanmedizin, unberücksichtigt der Millionen Erfolge in der Viehzucht.

Bis 1980 waren ca. 5000 Geburten weltweit auf den Gebrauch von kryokonserviertem Sperma zurückzuführen (110).

3. Indikationen für die Kryokonservierung von menschlichen Spermatozoen

Die folgende Auflistung gibt einen Überblick über Indikationen für eine Kryospermakonservierung:

- 1) Lagerung vor Vasektomie
- 2) Lagerung vor Beginn einer die Fertilität des Mannes einschränkenden Therapie (Bestrahlung, Chemotherapie, Orchi-ektomie, Prostatektomie, Lymphadenektomie bei Hoden-tumorpatienten)
- 3) Lagerung für eine spätere künstliche homologe Insemination z. B. bei Auslandsaufenthalten, beruflichen Risiken für die Fertilität oder Tod des Ehemannes.
- 4) Lagerung für eine heterologe künstliche Insemination mit der Möglichkeit, aus einem gewissen Pool den Donorsamen nach gewünschten Kriterien (z. B. Körpergröße, Haarfarbe, Augenfarbe) des Spenders auszuwählen. Außerdem steht Samen desselben Spenders für mehrere Inseminationen derselben Frau zur Verfügung.
- 5) Lagerung des Spermas für eine spätere extrakorporale Insemination.
- 6) Kryospermakonservierung bei Männern mit Oligozoospermie.
- 7) Lagerung für spätere AID (Artificial Insemination from Donor) oder AIH (Artificial Homologous Insemination) mit den damit verbundenen Vorteilen der besseren zeitlichen Abstimmung der Verfügbarkeit des Samens mit dem

Ovulationstermin der Empfängerin (9).

- 8) Sherman (110) schlägt außerdem vor, Kryosperma strahlensicher zu lagern, um nach unvorhergesehener Strahlenexposition unbeschädigtes Sperma zur Verfügung zu haben.
- 9) Kryospermakonservierung aus Forschungszwecken.

4. Kryospermadepts an der Dermatologischen Universitäts- klinik München

4.1 Gefriermethode

4.1.1 Kryoprotektivum

Vor 1979 wurden die Ejakulate in Tuberkulinspritzen mit dem Inhalt von 1 ml eingefroren.

Als Kryoprotektivum diente 10 %iges Glycerin.

Seit 1979 erfolgt die Kryokonservierung in Kunststoffröhrchen (System Minitüb) mit einem Inhalt von 0,25 ml.

Das seither benutzte Kryoprotektivum setzt sich zusammen aus:

NA Citrat	1,0 g
Fruktose p.a.	0,5 g
Glycerin p.a.	21,0 ml
Eidotter (Difco Lab.)	30,0 ml
Streptomycin	0,6 g
Aqua bidest. ad	100,0 ml

Serres et al. (108) untersuchten den Einfluß dieses Kryoprotektivums auf die Motilität der Spermatozoen.

Es konnte eine signifikante Zunahme der Speramtozoengeschwindigkeit beobachtet werden. Im Gegensatz dazu fiel die Spermatozoenmotilität um 15 % ab. Die Autoren konnten zeigen, daß 2/3 des Motilitätsverlustes auf die Kryokonservierung und 1/3 auf das Kryoprotektivum selbst zurückgeführt werden konnte. Abbildung 1 zeigt die Reaktion der Globalmotilität

von 115 Ejakulaten auf die Zugabe des Kryoprotektivums an der Münchener Kryospermabank.

In der Graphik ist die Globalmotilität der Ejakulate vor Zugabe des Verdünners gegen die Globalmotilität nach Zugabe des Verdünners aufgetragen worden.

Die durchschnittliche Globalmotilität betrug vor der Konservierung 49,9 % ($\pm 8,7$), nach Durchmischung mit dem Kryoprotektivum 48,4 % ($\pm 11,4$).

Die Abbildung zeigt, daß das Eidotter-Citrat-Glukose-Gemisch in 66 % der Fälle die Globalmotilität nicht verändert. Bei 11 % der Ejakulate nimmt die Beweglichkeit zu, bei 23 % dagegen ab.

Abbildung 2 stellt die Veränderung der Progressivmotilität im gleichen Spermakollektiv nach Zugabe des Kryoprotektivums dar.

Die durchschnittliche Progressivmotilität der 115 Ejakulate beträgt vor Zugabe des Kryoprotektivums 23,5 % ($\pm 12,6$), nach Zugabe des Kryoprotektivums 22,5 % ($\pm 12,6$).

Die Abbildung zeigt, daß das Kryoprotektivum in 28 % der Fälle zu einer Verbesserung der Progressivmotilität führt. In 32 % bleibt die Progressivmotilität unbeeinflusst und in 40 % der Fälle verschlechtert sie sich durch das Eidotter-Citrat-Glukose-Gemisch.

Abb. 1

Globalmotilität vor und nach Zugabe des Kryoprotektiven Mediums
in 115 Ejakulaten

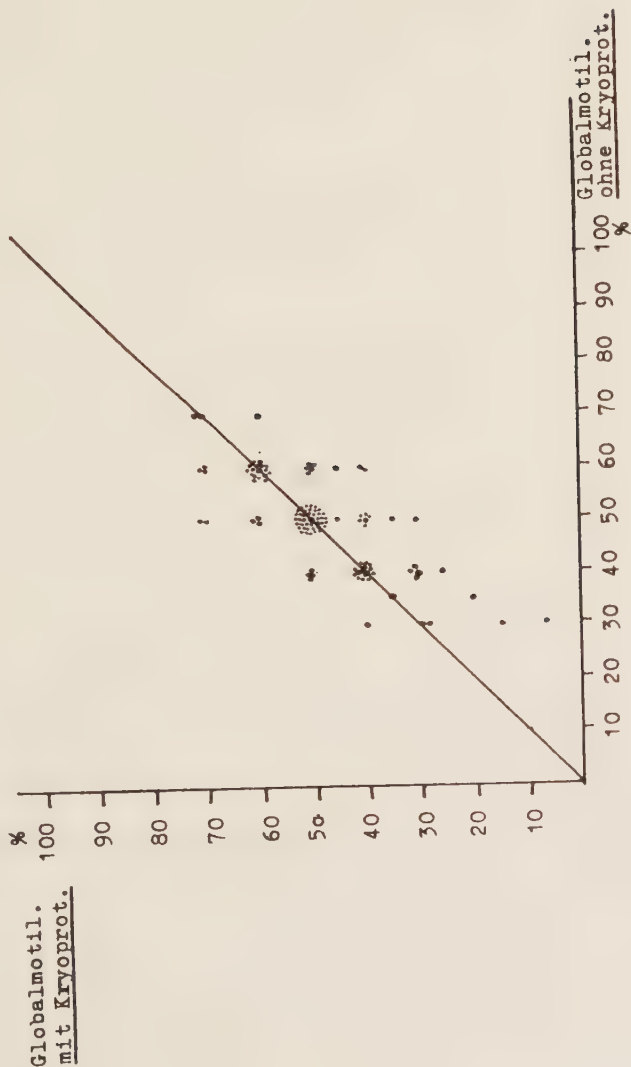
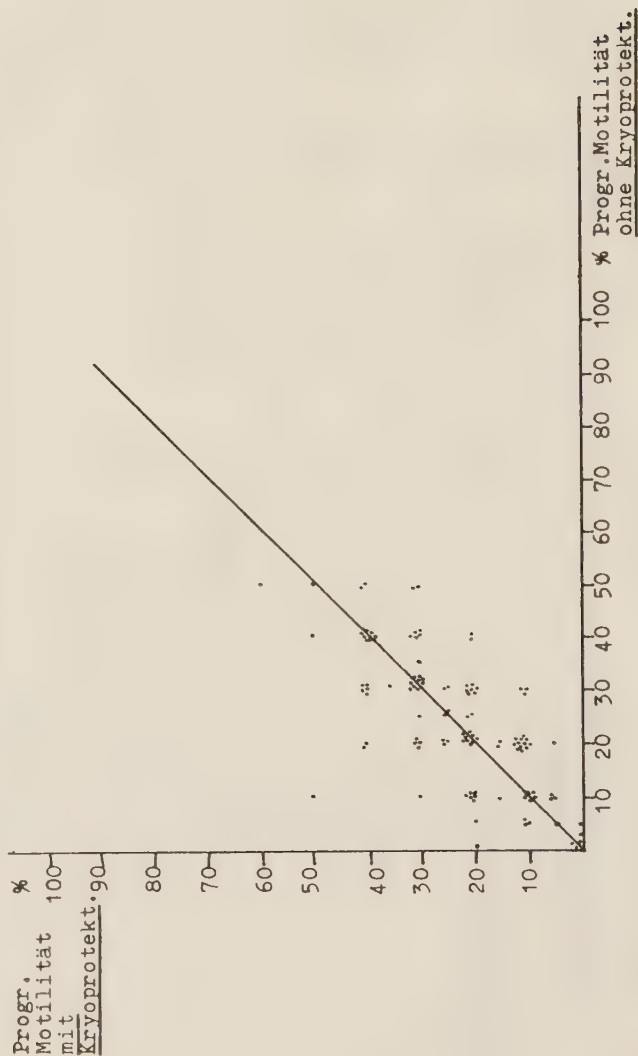


Abb. 2

Progressivmotilität vor und nach Zugabe des Kryoprotektiven Mediums
in 115 Ejakulaten



4.1.2 Gefriervorgang

Für den nachfolgend beschriebenen Gefriervorgang werden folgende **Materialien benötigt** :

- temperiertes Mikroskop + Heiztisch (37° C)
- Minitüb Kunststoffröhrchen
- Glaskugeln
- Träger für Minitüb Kunststoffröhrchen
- "Hospital Necker" Verdünner s. o.

Arbeitsvorgang:

Mikroskop und Materialien auf 37° C vorwärmen.

Es wird ein Spermiocytoqramm angefertigt und sofort Kryosperma angesetzt. Man mischt 2/3 Ejakulat und 1/3 Verdünner und füllt das Gemisch in Minitübs, die beidseits mit Glaskugeln verschlossen werden.

Die gefüllten Minitübs werden nun in die entsprechenden Kassetten eingelegt und bei 4° C über 15 Minuten im Kühlschrank gelagert. In der Zwischenzeit prüft man die Beweglichkeit des verdünnten Spermas, um einen Kontrollwert vor dem Einfrieren zu gewinnen.

Die vorgekühlten Kassetten werden aus dem Kühlschrank in den Maschenträger für Stickstoff-Dampf überführt, wo sie für mindestens 30 Minuten verbleiben müssen (6 cm Abstand vom flüssigen Stickstoff). Anschließend werden die Kassetten in den flüssigen Stickstoff eingetaucht und so bei - 196° C in den Kryobehältern gelagert.

Um die Beweglichkeit nach Tiefgefrieren zu prüfen, entnimmt man mit einer Pinzette ein Kunststoffröhrchen des eingefrorenen Materials und taut es entweder innerhalb von ein bis zwei Minuten in der geschlossenen Hand oder innerhalb von zwei bis drei Minuten bei Zimmertemperatur auf. Danach beläßt man die Probe für 15 bis 20 Minuten bei einer Temperatur von 37° C und bringt einen Tropfen davon auf den vorgewärmten Objektträger. Nach ein bis zwei Minuten kann die Beweglichkeit der Spermatozoen bestimmt werden.

4.2 Zusammensetzung des Patientengutes an der Kryospermabank München

Die nachfolgende Liste gibt die Gründe an, aus denen die Anlegung von Kryospermakonserven in der Münchener Kryospermabank durchgeführt wurde:

Hodentumorpatienten : 34

Zustand nach Semikastratio wegen Leistenhodens mit rezidivierender Nebenhodenentzündung: drohender Fertilitätsverlust : 1

Zustand nach Operation einer Harnröhrenstriktur mit retrograder Ejakulation: Gefahr der Potenzstörung : 1

Bevorstehende Behandlung eines papillären Schild-
drüsenkarzinoms durch Radiojodtherapie : 1

Homologe Insemination bei räumlicher Trennung der
Partner : 3

Bei den letztgenannten drei Patienten stand ein längerer
Auslandsaufenthalt bevor. Ein Entwicklungshelfer in Kam-
bodscha wollte durch Anlegen einer Kryokonserve einem durch
evtl. Krankheiten drohenden **Fertilitätsverlust vorbeugen**.
Bei den beiden anderen Patienten bestand Kinderwunsch. Eine
Zeugung auf natürlichem Wege war aber durch die räumliche
Trennung der Partner nicht möglich.

Bevorstehende zytostatische Behandlung eines
malignen Lymphoms : 2

Vasektomie geplant : 4

Bevorstehende cytostatische Behandlung einer
Polycythämia vera : 1

Selektive Adenomektomie eines Mikroprolaktinoms : 1

Bevorstehende Chemotherapie und Knochenmarkstrans-
plantation bei T-Zell-Leukämie : 1

Bevorstehende Chemotherapie und Knochemarkstransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

: 1

Ungeklärte Ehesterilität:

Es handelt sich um einen seit über sechs Jahren verheirateten Patienten, bei dem seit ca. vier Jahren Kinderwunsch bestand. Gezielter Geschlechtsverkehr seit drei bis vier Jahren ohne Erfolg. Deshalb waren homologe Inseminationen vorgesehen. Von qualitativ guten Ejakulaten sollte ein Kryospermadepot angelegt werden

: 1

Drohender Fertilitätsverlust nach bevorstehender beidseitiger Hodenoperation:

Bei diesem 34jährigen Patienten wurde wegen eines palpatorisch und sonographisch festgestellten Tumors im Bereich des linken oberen Hodenpols eine Hodenfreilegung links durchgeführt. Die Histologie ergab Hinweise für eine Retentionszyste. Bei der sonographischen Hodenuntersuchung war weiterhin eine echoleere Struktur von etwa 3 mm Durchmesser im Bereich des rechten oberen Hodenpols aufgefallen. Gleichzeitig fand sich laborchemisch eine zeitweise Erhöhung des Alpha-Feto-Proteins. Dem Patienten wurde deshalb die operative Freilegung auch des rechten Hodens und intraoperative Schnellschnittuntersuchung

des sonographisch beschriebenen Tumors vorgeschlagen. Bei bestehendem Kinderwunsch und wegen der Gefahr der drohenden Infertilität nach beidseitigen Hodenoperationen erfolgte Anlage eines Kryospermadepots.

Laborchemisch fanden sich bei zuletzt durchgeführten Kontrollen ein völlig im Normbereich liegendes Alpha-Feto-Protein und Beta-HCG.

Der Patient stellte sich zu der vorgesehenen rechtseitigen Hodenfreilegung nicht vor.

: 1

52

4.3 Anzahl der Kryospermadepots

Die oben dargestellte Auflistung zeigt, daß von 34 Hodentumorpatienten und von 18 Patienten aus verschiedenen anderen Gründen Spermakonserven angelegt wurden.

Bezieht man jene Zahlen auf die Gesamtmenge der Patienten, die die Münchener Kryospermabank seit 1974 aufsuchten, so ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Zusammenstellung.

Tabelle 1

Kryokonservierte Ejakulate an der Münchener Kryospermabank

	Kryospermakonserve angelegt		Kryospermakonserve nicht angelegt		Total	
	Patienten- zahl	Anzahl der Ejakulate	Patienten- zahl	Anzahl der Ejakulate	Patienten- zahl	Anzahl der Ejakulate
Hodentumor- patienten	34 (59,6%)	71 (59,2%)	23 (40,4%)	49 (40,8%)	57 (100%)	120 (100%)
andere Patienten	18 (43,9%)	40 (54,8%)	23 (56,1%)	33 (45,2%)	41 (100%)	73 (100%)

Abb.3

HAUFICKEIT DER INANSPRUCHNAHME DER SPERMABANK AN DER
DERMATOLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN



- : Gesamtzahl der Patienten, die sich an die
Münchener Kryspermabank wandten
- - - : Anzahl der Patienten, von denen Sperma
kryokonserviert wurde

Abbildung 3 zeigt, wie sich die insgesamt 98 Patienten auf die zehn Jahre zwischen 1974 und 1983 verteilen.

Der Bedarf der Kryospermakonservierung hat im Laufe der Jahre immer stärkere Bedeutung gewonnen.

Von den 98 Patienten, die sich in den zehn Jahren zwischen 1974 und 1983 zur Kryokonservierung ihres Spermas vorstellten, konnten bei insgesamt 52 Patienten Ejakulate eingefroren werden.

Diese 52 Patienten untergliedern sich in 34 Hodentumorpatienten und 18 Patienten mit anderen Indikationen.

Von den 52 Patienten, deren Sperma eingelagert werden konnte, wurden bei 46 Patienten die Ejakulate in Kunststoffröhrchen (System Minitüb) zu 0,25 ml pro Straw eingelagert, bei 6 Patienten wurde das Sperma in Tuberkulinspritzen mit dem Inhalt 1 ml abgefüllt.

Tabelle 2 zeigt die genaue Anzahl der Kunststoffröhrchen bzw. Tuberkulinspritzen. Berücksichtigt werden alle zwischen 1974 und 1983 eingefrorenen Ejakulate.

Tabelle 3 zeigt hingegen, wieviel Kunststoffröhrchen bzw. Tuberkulinspritzen am 31.12.1983 noch eingelagert waren.

Die Gründe, weshalb bei einigen Patienten bis dahin die Depots aufgelöst wurden, sind in den Abschnitten 4.4.1 und 6.5 dargestellt.

Tabelle 2 und 3 umfassen sowohl die Ejakulate von Hodentumorpatienten als auch von Patienten, die ihr Sperma aus anderen Indikationen konservieren lassen wollten.

Tabelle 2

Kryokonserviertes Sperma an der Münchener Kryospermabank
1974 bis 1983

Kryo- konserve	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl der kryokonservierten K. R. oder T. S.	Anzahl der gespeicherten K.R. oder T.S. pro Person		
			MW	SA	Spa.w.
T.S.	6	42	7	3,2	3 - 12
K.R.	46	1142	24,8	19,5	4 - 102

Erklärung: T.S. = Tuberkulinspritzen

K.R. = Kunststoffröhrchen

MW = Mittelwert

SA = Standardabweichung

Spa.w. = Spannweite

Tabelle 3

Kryokonserviertes Sperma an der Münchener Kryospermabank

Stand: 31.12.1983

Kryo- konserve	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl der kryokonservierten K. R. oder T. S.	Anzahl der gespeicherten K.R. oder T.S. pro Person		
			MW	SA	Spa.w.
T.S.	4	17	4,3	0,96	3 - 5
K.R.	40	987	24,7	19,9	4 - 102

Tabelle 4 und Tabelle 5 stellen die Anzahl der kryokonser-
vierten Ejakulate von Hodentumorphpatienten gesondert dar.

In Tabelle 4 werden alle Konserven von 1974 bis 1983 berücksichtigt, in Tabelle 5 nur jene, die zum 31.12.1983 kryokonserviert waren.

Man sieht, daß bei einigen Patienten in der Zwischenzeit die Kryospermadepots aufgelöst oder Ejakulate entnommen wurden. Bei wieviel Hodentumorph Patienten Inseminationen durchgeführt und die Depots aufgelöst wurden, ist in den Abschnitten 4.4.1 und 6.5 beschrieben.

Tabelle 4

Kryokonserviertes Sperma von Hodentumorph Patienten an der Münchener Kryospermabank 1974 bis 1983

Kryo- konserve	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl der kryokonservierten K.R. oder T.S.	Anzahl der gespeicherten K.R. oder T.S. pro Person		
			MW	SA	Spa.w.
T.S.	6	42	7	3,2	3 - 12
K.R.	28	693	24,8	14,1	6 - 50

Tabelle 5

Kryokonserviertes Sperma von Hodentumormpatienten an der
Münchener Kryospermabank

Stand: 31.12.1983

Kryo- konserve	Anzahl der Patienten	Gesamtzahl der kryokonservierten K.R. oder T.S.	Anzahl der gespeicherten K.R. oder T.S. pro Person		
			MW	SA	Spa.w.
T.S.	4	17	4,3	0,96	3 - 5
K.R.	26	635	21,4	14,5	6 - 50

4.4 Lagerungsdauer der kryokonservierten Ejakulate

Abbildung 4 stellt die Lagerungsdauer der kryokonservierten Ejakulate dar.

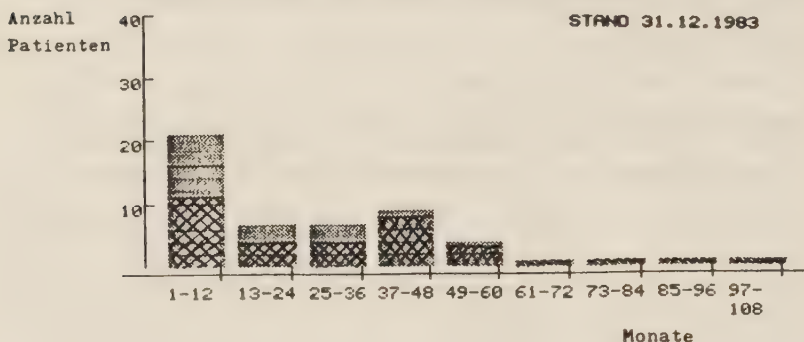
Es werden sowohl die Ejakulate von Hodentumormpatienten als auch solche von Patienten mit anderen Indikationen berücksichtigt.

Die Lagerungsdauer der Ejakulate von Hodentumormpatienten ist gesondert durch die schraffierten Bereiche kenntlich gemacht.

Die durchschnittliche Lagerungsdauer für Ejakulate von Hodentumormpatienten beträgt 32,1 Monate ($\pm 26,9$).

Abb. 4

LAGERUNGSDAUER DES VON 52 PAT. KRYOKONSERVIERTEN SPERMAS



Die Ejakulate sind teilweise schon bis zu neun Jahren im kryokonservierten Zustand eingelagert (Spannweite 1 - 101 Monate). Der größte Teil des Spermis fällt unter den Bereich der Lagerungsdauer bis zu fünf Jahren.

Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß gerade in den letzten fünf Jahren sehr viele Depots neu eingerichtet wurden (siehe Abbildung 3).

Diese erscheinen in der oben abgebildeten Graphik als Ejakulate mit noch kurzer Lagerungsdauer.

Eine Aussage, wie lange sie schließlich deponiert bleiben, kann daher nicht gemacht werden.

4.4.1 Gründe für die Auflösung von Kryospermadepots

Ein Vergleich der Tabellen 2 und 3 (siehe 4.3) zeigt, daß von den insgesamt 52 Patienten, deren Ejakulate zwischen 1974 und 1983 eingelagert wurden, am Ende des Jahres 1983 nur noch 44 Männer verbleiben, die über ein Kryospermadepot verfügen.

Das bedeutet, daß die Kryospermadepots von acht Patienten in der Zwischenzeit aufgelöst worden sind.

Bei weiteren Patienten verkleinerte sich die Anzahl der eingelagerten Tuberkulinspritzen und Kunststoffröhrchen, weil sie zum Teil für Inseminationen benötigt wurden.

Die Gründe für die Auflösung von acht Kryospermadepots lassen sich wie folgt einteilen (Stand: 31.12.1983):

- a) Alle kryokonservierten Ejakulate für Inseminationen verbraucht: 3 Patienten
- b) Die Kryospermadepots wurden auf Wunsch der Patienten aufgelöst: 5 Patienten

1984 ist ein weiteres Kryospermadepot aufgelöst worden, da alle Kunststoffröhrchen für Insemination benötigt wurden.

Zu a)

Die Inseminationserfolge werden unter Abschnitt 6.5 dargestellt.

Zu b)

- 1) Ein Patient hatte ein Depot anlegen lassen, da er als Entwicklungshelfer nach Kambodscha ging und Gefahren für seine Fertilität fürchtete. Nach gesunder Rückkehr aus dem Ausland gab er die Einwilligung zur Auflösung des Depots.
- 2) Zwei Hodentumorpatienten setzten das Andrologische Labor schriftlich davon in Kenntnis, keinen Bedarf mehr an einem Kryospermadepot zu haben.
- 3) Ein Patient hatte ein Kryospermadepot anlegen lassen, da bei ihm eine doppelseitige Hodenoperation und damit Fertilitätsverlust drohte. Da sich eine Operation für ihn erübrigte (siehe 4.2), verzichtete er schriftlich auf eine weitere Konservierung seines Spermas.
- 4) Ein Patient, dessen Kryospermadepot schon seit fünf Jahren bestand, war angeschrieben worden, ob er noch Interesse am Fortbestehen der Konserve habe. Andernfalls werde das Depots vernichtet.

Bei weiteren fünf Patienten wurden Tuberkulinspritzen bzw. Kunststoffröhrchen für künstliche Inseminationen aus den Depots entnommen (siehe 6.5).

5. Hodentumoren

5.1 Einführung

Die Hodentumoren stellen mit einem Anteil von 1 % an allen männlichen Karzinomen in der Altersgruppe zwischen 25 und 34 Jahren die häufigste Neoplasie dar.

Man rechnet in der Bundesrepublik Deutschland bei steigender Inzidenz jährlich mit 800 Neuerkrankungen (106). Über die Ätiologie dieses Karzinoms besteht noch Unklarheit. Wesentlich begünstigt wird es durch Kryptorchismus. Die Karzinome des Hodens kommen vor allem im Alter zwischen 18 und 35 vor. Sie sind aber auch bei Kindern und Männern über 50 Jahren zu finden.

Man unterteilt bei den Hodentumoren in Keimzell- und Keimstrangkarzinome.

Zwischen 1974 und 1983 konsultierten 57 Hodentumorpatienten die Münchener Kryospermabank.

Von 34 Patienten wurden Spermakonserven angelegt, bei 23 Männern konnte wegen schlechter Spermaqualität kein Ejakulat eingefroren werden.

Im Patientengut ist nur ein Vertreter der Gruppe der Männer mit Keimstrangneoplasie zu finden. Es handelt sich um einen Leydigzelltumor.

Die anderen Patienten, mit Ausnahme eines von einem Sarkom befallenen Mannes, erkrankten an Keimzellkarzinomen.

Seminom : 12

Teratom : 26

Embryonalkarzinom	:	3
Chorionkarzinom	:	1
Mischtumoren	:	8
Leydigzelltumoren	:	1
Sarkom	:	1
Histologie unbekannt	:	5
		57

Seminome haben die größten Heilungschancen, gefolgt von Teratokarzinomen, Embryonalkarzinomen und schließlich Chorionkarzinomen.

Die Metastasierung der Hodentumoren erfolgt zunächst lymphogen. Das Chorionkarzinom metastasiert vorwiegend hämatogen.

5.2 Diagnose und Behandlung der Hodentumoren

Nach Feststellung eines Hodentumors setzt sofort die Durchführung eines Therapieplanes ein.

An erster Stelle steht die unverzügliche operative Entfernung des erkrankten Hodens.

Es folgt eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA), um eine Metastasierung zu verhindern.

Je nach Histologie und klinischem Stadium des Tumors wird die Behandlung mit Bestrahlung oder Zytostatika fortgesetzt. Strahlentherapie (104):

Zur Bestrahlung germinaler Hodentumoren wird die Hochvolt-technik angewandt, da diese bezüglich ihrer Tiefendosis, ihrer Verträglichkeit, der aufzubringenden Dosis und der Beschädigung angrenzender Organe Vorteile aufweist.

Abschirmung des Resthodens, Anordnung der Bestrahlungsfelder und Einteilung der Strahlendosen können zu weitgehender Schonung gesunden Gewebes führen.

Die Bestrahlung der Seminome (im Stadium 1 und 2) wird heute als die Methode der Wahl angesehen und erreicht gleiche Erfolge wie die RLA.

Ziel der Bestrahlung ist die Eindämmung okkultter Metastasen. Nach Semikastratio können die Seminome zu 90 % geheilt werden (103).

Die Strahlensensibilität des Teratoms ist noch stärker vom klinischen Stadium abhängig. So kann die 5-Jahresüberlebensrate eines Teratoms im Stadium I nach Radiatio an jene des Seminoms (über 90 %) heranreichen.

Trotzdem kommt der Lymphadenektomie eine hohe Bedeutung zu, um retroperitoneale Metastasen schneller erkennen zu können. Da jedoch trotz RLA 10 bis 20 % der Lymphknoten nicht von der Ausräumung erfaßt werden, ist schon im Stadium II eine Nachbehandlung obligat.

Eine Bestrahlung des Teratoms im Stadium III und IV hat nur palliativen Charakter.

Hier findet verstärkt die Chemotherapie Anwendung.

Der Nachteil der Bestrahlung ist darin zu sehen, daß es in ca. 3/4 der Fälle zu Fertilitätsstörungen kommt (104).

Chemotherapie (106):

Den umfangreichsten Einsatz finden die Zytostatika im Stadium IV der Hodentumoren mit ausgeprägter Metastasierung und Organbefall.

Bewährt haben sich Kombinationstherapien verschiedener Chemotherapeutika.

Chemotherapien in den Stadien II und III sind nicht standardisiert, also von Klinik zu Klinik und deren Erfahrungen abhängig.

Hodenkarzinome im Stadium I werden zumeist nicht mit Zytostatika angegangen. Einzige Ausnahme ist das Chorionkarzinom. Durch die Fortschritte in der Anwendung von Chemotherapeutika kann eine Vollremission bei Patienten mit Organbefall in 50 % der Fälle erreicht werden (22).

Ein wesentliches Problem in Zusammenhang mit Hodentumoren ist die richtige und rechtzeitige Diagnose.

Das Hauptsymptom besteht in einer einseitigen Hodenvergrößerung. Schmerzen müssen nicht zwingend als Begleitscheinung auftreten.

Wenn solche Beschwerden den Patienten veranlassen, den Arzt aufzusuchen, lassen sich bei einem beträchtlichen Teil der Männer schon Metastasen feststellen.

Neben diesem durch den Patienten bedingten Aufschub der Diagnose (fünf bis sechs Monate) muß aber auch die falsche Beurteilung durch den Arzt in Betracht gezogen werden.

Seib et al. (107) geben 32 % der Hodentumorfälle an, die zunächst als Epididymitis und Orchitis behandelt wurden und 8 %, die man als Hydrocele und Kryptorchismus bezeichnete.

Gerade eine rechtzeitige Diagnose und Berücksichtigung einer Kryospermakonservierung können die Chancen eines Patienten, spätere Kinderwünsche in Erfüllung gehen zu lassen, positiv beeinflussen.

5.3 Überlebensrate von Patienten mit Hodentumor

Die retroperitoneale Lymphknotenausräumung hat zu einer Vergrößerung der Überlebenschancen geführt.

Stellt sich intraoperativ eine histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasierung heraus, so beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 43 bis 46 % (134), während sie für Patienten ohne Lymphknotenbefall 73 bis 96 % (134) ausmacht.

5-Jahresüberlebensrate für:

Seminom, Stadium I: 90 - 100 % (57, 103, 104)

Seminom, alle Stadien im Durchschnitt: 80 % (32)

Teratom, Stadium I: 90 % (103, 132)

Teratom, Stadium II: 75 % (103)

Teratom, alle Stadien im Durchschnitt: 54 % (32)

Die Überlebenschancen sind also zum Teil so hoch, daß die Männer auf jeden Fall die Gründung einer Familie anstreben werden.

5.4 Fertilitätsprognose von Hodentumorpatienten

Wichtig für die Entscheidung der Anlage eines Kryospermadepots für Hodentumorpatienten ist die für sie zutreffende Prognose, noch Kinder zeugen zu können.

Weißbach (135) berichtet von 19 Patienten mit Neoplasie des Hodens, deren Ejakulate schon vor der Semikastratio untersucht wurden und nur in 32 % der Fälle eine Normozoospermie, in 63 % hingegen eine Oligozoospermie und in 5 % sogar eine Azoospermie aufweisen.

Nach Semikastratio, aber vor einer weiteren Behandlung, finden sich unter 90 Hodentumorpatienten 13 % mit einer Normozoospermie, 59 % mit einer Oligo- und (oder) Asthen- und (oder) Teratozoospermie und 28 % mit einer Nekro- und (oder) Krypto- und (oder) Azoospermie.

In einer weiteren Arbeit des gleichen Autors (136) wird von 161 Patienten mit teratoiden Tumoren berichtet, die nur in 21 Fällen ein normales prätherapeutisches Spermiogramm zeigen. 17 von 46 Seminompatienten haben eine Spermatozoendichte über 40 Mio/ml.

Das deutet auf eine tumorbedingte Schädigung des kontralateralen Hodens hin, die auch von Kuber et al. (57) angenommen wird, der bei 29 von 48 Patienten eine reduzierte Spermatozoenzahl registriert.

Er diskutiert drei Möglichkeiten der Einflußnahme des Karzinoms auf den Resthoden:

a) eine endokrine Aktivität

- b) eine primäre Dysgenese des Keimgewebes
- c) einen bisher unbekannten Faktor (immunologisch).

In einer weiteren Untersuchung von Kuber et al. (56) haben von 74 Patienten mit malignem Hodentumor prätherapeutisch nur 30 % eine Normozoospermie, 51 % hingegen eine Oligozoospermie und 12 % eine Azoospermie.

Wird im Rahmen einer weiterführenden Behandlung eine retroperitoneale Lymphknotenausräumung vorgenommen, so liegt der Durchschnitt der Patienten, bei denen die Ejakulation ganz ausfällt zwischen 40 % (45) und 70 % (134, 135).

Der Verlust der Ejakulation ist auf eine Unterbrechung der paraaortal und präaortal liegenden sympathischen Nervenfasern zurückzuführen, welche die Emission der verschiedenen Bestandteile des Spermas in die hintere Harnröhre bewirken. Bei einem Teil der Patienten kommt es im Verlauf von einigen Monaten bis Jahren zu einer Restitution der antegraden Ejakulation (74).

Neben der retroperitonealen Lymphadenektomie werden die Hodentumorkranken häufig einer Bestrahlung und (oder) einer Therapie mit Zytostatika unterzogen.

Weißbach et al. (135) können sowohl aus dem eigenen Patientengut, in dem sechs dermaßen behandelte Männer nach Abschluß der Therapie sieben gesunde Kinder zeugen, als auch durch einen Literaturüberblick zeigen, daß die Fertilität nach Bestrahlung und Chemotherapie nicht zwangsläufig aufgehoben sein muß.

Zunächst kommt es aber zu einem starken Qualitätsverlust der Samenparameter.

So beobachten Herrlinger et al. (45) bei 13 von 19 Patienten, deren Ejakulationsfähigkeit nach RLA erhalten bleibt und die weitergehend behandelt worden sind, eine Azoospermie und nur bei einem eine Normozoospermie.

Wesentlich für die Erhaltung der Fertilität bzw. die Zeitdauer (1 - 3 Jahre) einer nach Behandlung bestehenden Infertilität ist die Gonadendosis, die Bestrahlungseinschließlich der Abschirmungstechnik und die Wahl der Zytostatika. Operativ kann bei der Lymphknotenausräumung durch besondere Vorsicht eine Erhaltung der Ejakulation angestrebt werden (57, 131).

Die Vita sexualis ist bei Hodentumorkranken nicht beeinträchtigt (45, 100).

5.5 Vererbung von Hodentumoren

Genaue Angaben über die Art der genetischen Determinierung von Hodentumoren können noch nicht gemacht werden (71, 82). Die folgenden Listen zeigen einen Überblick der in der Literatur zu findenden Hinweise auf Hodentumoren bei Geschwistern, bzw. Vätern und Söhnen.

Hodentumoren bei eng verwandten Familienmitgliedern sind demnach selten.

Es werden aber nicht alle Fälle erkannt und veröffentlicht.

Wenn genetische Faktoren eine Rolle spielen sollten, dann scheint aber nicht die Tumorart, sondern nur die Veranlagung für eine solche Erkrankung an die Nachkommen weitergegeben zu werden. Es gibt auch Väter und Söhne, die verschiedene Karzinome des Hodens aufweisen.

Hodentumoren bei Vätern und Söhnen:

Autor		Alter bei Diagnose des Hodentumors	Tumorart
Silber (115)	1972	Vater: 38 Sohn : 19	Seminom Teratom-Chorionkarzinom
Arcadi (5)	1973	Vater: 51 Sohn : 28	Seminom Seminom
Musa (72)	1975	Vater: 20 Sohn : 21	Teratom Chorionkarzinom
Fetterly (33)	1975	Vater: - Sohn : 29	Seminom Embryonalzellkarzinom
Lapes (58)	1976	Vater: 34 Sohn : 22	Seminom (li), Embryonalzell- karzinom (re) Teratom
Vaccari (130)	1979	Vater: 35 Sohn : 27 Sohn : 34	? Seminom Seminom
Raghavan (85)	1980	Vater: 33 Sohn : 20	Bilaterales Seminom Embryonales Seminom
Peulen (83)	1980	Vater: 66 Sohn : 32	Seminom Spermatocystisches Seminom
Peschel (81)	1981	Vater: 62 Sohn : 43	Seminom Seminom
Kubelka (55)	1983	Vater: 50 Sohn : 33	Seminom Seminom

Hodentumoren bei Geschwistern (Nicht-Zwillinge)

Autor		Alter bei Diagnose des Hodentumors	Tumorart
Raven (86)	1934	1. Bruder: 18 2. Bruder: 38	? Seminom
Lownes (61)	1939	1. Bruder: 32 2. Bruder: 53	Spermatocytom Teratom
Willis (141)	1953	1. Bruder: 38 2. Bruder: 31	Seminom Teratom
Hutter (48)	1967	1. Bruder: 32 2. Bruder: 31	Teratom Seminom
Beltrami (16)	1968	1. Bruder: 36 2. Bruder: 44	Chorionkarzinom Embryonalzellkarzinom
Young (143)	1972	1. Bruder: 37 2. Bruder: 45	Seminom Seminom
Myers (73)	1972	1. Bruder: 20 2. Bruder: 25	Teratom Teratom mit Embryonalkarzinom
Gulley (42)	1974	1. Bruder: 31 2. Bruder: 34 3. Bruder: 27 4. Bruder: 40	Embryonalzellkarzinom Embryonalkarzinom mit Seminom Seminom ?
Klepp (54)	1975	1. Bruder: 49 2. Bruder: 52	Embryonalzellkarzinom Embryonalzellkarzinom
Kademian (52)	1976	1. Bruder: 29 2. Bruder: 35	Seminom Seminom
Mikulicek (70)	1976	1. Bruder: 18 2. Bruder: 27 3. Bruder: 32	Chorionkarzinom Seminom Teratom
Gosh (40)	1976	1. Bruder: 23 2. Bruder: 31	Seminom Embryonalzellkarzinom
		1. Bruder: 24 2. Bruder: 37	Seminom Teratom
Thomson (125)	1976	1. Bruder: 20 2. Bruder: 27	Teratom Teratom
Peulen (83)	1980	1. Bruder: 29 2. Bruder: 26	Seminom Teratom rechts und links

Fortsetzung Hodentumoren bei Geschwistern (Nicht-Zwillinge)

Autor		Alter bei Diagnose des Hodentumors	Tumorart
Madduri (66)	1979	1. Bruder: 43 2. Bruder: 22	Seminom und Embryonalkarzinom Teratom
Gawande (37)	1980	1. Bruder: 41 2. Bruder: 32	Seminom Seminom
Peschel (81)	1981	1. Bruder: 23 2. Bruder: 25	Seminom, Embryonalkarzinom, Teratom Seminom

Hodentumoren bei Zwillingen

Autor		Alter bei Diagnose des Hodentumors	Tumorart
Champlin (25)	1930	1. Bruder: 24 2. Bruder: 31	Embryonalzellkarzinom Embryonalzellkarzinom
Wells (137)	1940	1. Bruder: ? 2. Bruder: ?	Seminom Seminom
Domrich (31)	1940	1. Bruder: 35 2. Bruder: 39	Embryonalzellkarzinom Embryonalzellkarzinom
Salm (91)	1962	1. Bruder: 40 2. Bruder: 44	Seminom Seminom
Stewart (123)	1965	1. Bruder: 37 2. Bruder: 37	Embryonalkarzinom m. Teratom Seminom
Villani (133)	1967	1. Bruder: 18 2. Bruder: 25	Teratom Teratom
Levey (60)	1975	1. Bruder: 23 2. Bruder: 23	Embryonalzellkarzinom Embryonalzellkarzinom
Wilbur (139)	1979	1. Bruder: 38 2. Bruder: 38	Embryonalkarzinom m. Seminom Seminom (re), Embryonalzell- karzinom mit Seminom (li)
Peulen (83)	1980	1. Bruder: 45 2. Bruder: 46	Seminom Seminom

6. Instrumentelle Insemination

6.1 Einleitung

Kryospermakonservierung und instrumentelle Insemination sind eng miteinander verbunden.

Es ist daher wichtig, aus der Literatur die Chancen zu ermitteln, um mit Hilfe einer Insemination eine Schwangerschaft zu erzielen. Hierbei interessiert nur die homologe Insemination, da die Münchener Kryospermabank ausschließlich Ejakulate von Männern lagert, die jene Dienstleistung als "Fertility Insurance" in Anspruch nehmen.

Die verschiedenen Angaben aus der Literatur sind allerdings nur begrenzt vergleichbar, da sich oft Konservierungs- und Inseminationstechnik unterscheiden.

Es läßt sich aber erkennen, daß die Konzeptionschancen unter Verwendung von Kryosperma denen von Nativsperma nahekommen, wenn Sperma guter Qualität vorliegt (38, 105).

Die Mißbildungs- und Abortraten sind bei Inseminationen mit kryokonserviertem Sperma nicht höher als die des Bevölkerungsdurchschnittes (38).

In Abschnitt 6.5 werden die Inseminationserfolge mit kryokonserviertem Sperma der Münchener Spermabank beschrieben.

6.2 Ergebnisse der instrumentellen Insemination

(Literaturübersicht)

Der Vergleich von Inseminationserfolgen mit frischem und gefrorenem Sperma ist in größerem Maßstab 1973 von Steinberger und Smith (122) veröffentlicht worden.

Es handelte sich dabei um heterologe Inseminationen mit guten Ausgangswerten der Spermaparameter. Außerdem wurde der überwiegende Anteil der Proben nur bis zu sechs Monaten bei -196°C konserviert.

Für das Frischsperma ergab sich eine Konzeptionsrate von 73 %, für das Gefriersperma ein entsprechender Wert von 61 %. Andere Autoren geben den Unterschied der Konzeptionsrate zwischen Gefrier- und Nativsperma mit 5 % an (105).

Behrman und Ackerman (13) ermitteln für Kryosperma eine Konzeptionsrate von 42,6 %, für Frischsperma eine von 69 %. Frisches Sperma ist dem Kryosperma also etwas überlegen.

Um mit Frischsperma durch instrumentelle Inseminationen eine Schwangerschaft zu erzielen, werden nach Steinberger und Smith (122) im Mittel 4,4 Zyklen benötigt.

Für Kryosperma beträgt der entsprechende Wert im Mittel 5,3 Zyklen.

In Tabelle 6 sind die Konzeptionsraten bei homologer Insemination mit kryokonserviertem Sperma zusammengestellt.

Tabelle 6

Homologe Insemination mit Kryosperma

Autor		Zahl der Patientinnen	Konzeptionsrate in %
Sawada et al. (49)	1959	27	3,7
Behrman et al. (11)	1966	7	14
Barwin (8)		20	55
Glander et al. (38)		72	29

6.3 Instrumentelle Insemination mit Sperma schlechter Qualität

Die Erfolgchancen einer instrumentellen Insemination verringern sich bei schlechter Qualität des verwendeten Spermas. Unter Abschnitt 5.4 wurden Arbeiten von Weißbach (135, 136) und Kuber (56, 57) zitiert, die zeigen, daß Hodentumorpasienten schon vor der Semikastratio Sperma geringerer Qualität haben.

Die Werte der Spermaparamter der Hodentumorpasienten, die sich an die Münchener Kryospermabank wandten, bestätigten diese Feststellung (siehe Abschnitt 7).

Eine genaue Aufstellung der Inseminationserfolge bei Patienten mit Oligozoospermie findet man bei Sato et al. (92). Von den 1475 Ehepaaren, die sich einer AIH mit Frischsperma

unterzogen, wiesen 63,6 % der Männer eine Oligozoospermie und 6,6 % eine Asthenozoospermie auf.

Für das gesamte Patientengut ergibt die Konzeptionsrate 16,4 %, für jene mit Astheno- und Oligozoospermie jedoch nur 10,3 %.

Interessant sind die einzelnen Konzeptionsraten für die Spermatozoendichten:

< 10 Mio/ml	:	2,0 %
10 - 20 Mio/ml	:	9,3 %
20 - 40 Mio/ml	:	13,4 %

In dieser Untersuchungsreihe wird auf die Bedeutung des Splitejakulates verwiesen.

Die Schwangerschaftsraten mit Hilfe dieser Technik verändern sich folgendermaßen:

Spermatozoendichte:

< 20 Mio/ml	:	21,1 %
20 - 40 Mio/ml	:	17,5 %

Barwin (8) erreichte durch die intrauterine Inseminationstechnik in acht Fällen mit einer Spermatozoendichte < 10 Mio/ml eine Konzeptionsrate von 38 % und in zwölf Fällen mit einer Spermatozoendichte zwischen 10 und 20 Mio/ml eine Konzeptionsrate von 66 % (siehe Tabelle 6).

Dixon und Buttram (30) berichten über 158 Frauen, die mit dem Frischsperma ihrer Ehemänner inseminiert wurden. Die Konzeptionsrate lag bei 9,5 %.

Es trat jedoch nur in zwei der 48 Fälle mit einer Spermatozoendichte unter 50 Mio/ml und in drei der 63 Fälle mit einer Motilität unter 60 % eine Schwangerschaft auf.

Speichinger und Mattox (119) halten eine AIH nur bei Spermatozoenzahlen von mindestens 20 Mio/ml und guter Motilität für chancenreich.

Steiman und Taymor (121) berichten 1977 von 57 Patientenpaaren, an denen sie eine homologe Insemination mit Frischsperma durchführten. Von den 57 männlichen Patienten hatten 29 Spermatozoendichten unter 40 Mio/ml.

Bei 24,1 % dieser 29 Patienten konnte eine Schwangerschaft erzielt werden durch Verwertung der Splitfraktionen.

Die Konzeptionsrate betrug für Spermatozoendichten unter 20 Mio/ml 22,7 %, für Spermatozoendichten zwischen 20 und 40 Mio/ml 28,5 %.

Durch Verwendung von Split-Ejakulaten erhöhen sich die Konzeptionschancen bei AIH mit Sperma geringerer Dichte.

Das Prinzip der Split-Technik besteht darin, daß in der ersten Fraktion von Ejakulaten eine höhere Spermatozoendichte und Motilität vorliegt (62).

Die Schwangerschaftsraten der homologen Insemination mit nicht kryokonservierten Split-Ejakulaten schwanken zwischen 15 und 56 % (26) (120).

Eine Übertragung dieser Werte auf Kryosperma scheint aber

nur bedingt möglich zu sein (12, 44).

Gerade Sperma geringer Qualität übersteht den Gefrier-Auf-tauvorgang schlechter als Ejakulate guter Qualität.

Günstig auf die Konzeptionsraten wirken sich Kallikreinzusätze in Verbindung mit der Split-Technik aus (95, 97).

6.4 Anzahl möglicher Inseminationszyklen mit kryokonser-vierten Ejakulaten von Hodentumorpatienten

Es gibt verschiedene Techniken der instrumentellen Insemina-tion:

- 1) Intravaginale Insemination
- 2) Intrazervikale Insemination
- 3) Insemination mit Portiokappe
- 4) Intrauterine Insemination

Auf die In-Vitro-Fertilisation wird in Abschnitt 6.6 einge-gangen.

Häufig werden die einzelnen Inseminationstechniken mitein-ander kombiniert, so z. B. die intrazervikale Insemination mit gleichzeitiger Benutzung einer Portiokappe.

Die injizierte Ejakulatmenge sollte bei der intrauteri-nen Insemination 0,2 bis 0,3 ml nicht überschreiten (15, 39). Für eine intrazervikale Insemination werden 0,2 bis 0,5 ml Sperma benötigt (39).

Pro Zyklus werden eins bis zwei Inseminationen durchgeführt (69), d. h. pro Zyklus werden ca. 0,5 ml Ejakulat verbraucht.

Bis zur 5. Insemination sind bereits 80 % aller erzielbaren Erfolge eingetreten (59). Danach wird die Chance statistisch immer geringer, daß eine Schwangerschaft eintritt.

Abbildung 5 zeigt die Ejakulatmengen in ml, die von 34 Hodentumorpatienten an der Münchener Kryospermabank zwischen 1974 und 1983 konserviert werden konnten.

Die Menge wird errechnet aus den eingelagerten Kunststoffröhrchen und Tuberkulinspritzen.

Die zugegebene kryoprotektive Flüssigkeit ist also bei der Mengenangabe mit berücksichtigt worden.

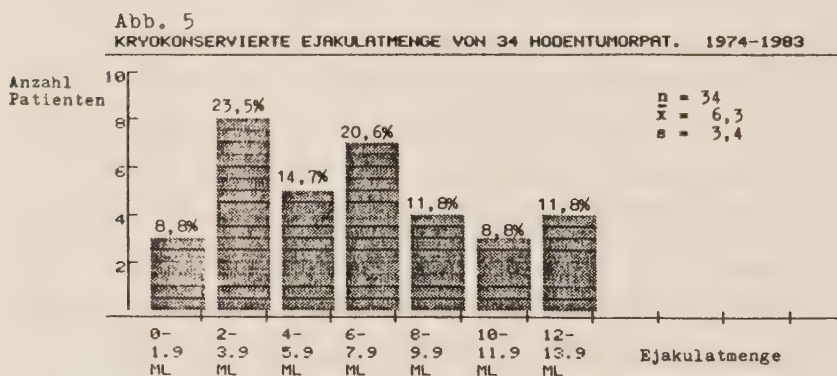


Tabelle 7 zeigt die pro Person gespeicherten Tuberkulinspritzen und Kunststoffröhrchen (System Minitüb) und die mit dieser Menge möglichen Inseminationsversuche. Alle 34 Hodentumorpatienten, die zwischen 1974 und 1983 ein Kryosperma-

Tabelle 7

Kryokonservierte Ejakulatmenge von 34 Hodentumorpatienten 1974 - 1983

Zeichenerklärung: KR = Kunststoffröhrchen
 TS = Tuberkulinspritzen
 MW = Mittelwert
 SA = Standardabweichung
 Spa.w. = Spannweite

Kryokonserve	Anzahl der Patienten	Anzahl der gesicherten KR oder TS pro Person		Menge der gesicherten Ejakulate in ml/Person		MW der möglichen Inseminationen pro Person bei 0,5 ml pro Zyklus		Spa.w. der möglichen Inseminationen
		MW	SA	MW	SA	MW	SA	
TS	6	7	3,2	3-12	7	3,2	3-12	6-24 Zyklen
KR	28	24,8	14,1	6-50	6,2	3,5	1,5-12,5	3-25 Zyklen

depot anlegen ließen, sind berücksichtigt. Vor 1979 wurden die Ejakulate in Tuberkulinspritzen (1 ml) gelagert, danach in Kunststoffröhrchen (0,25 ml).

6.5 Inseminationen mit Kryosperma der Münchener Spermbank und deren Erfolge

Es werden alle Patienten berücksichtigt, von denen zwischen 1974 und 1983 Kryospermakonserven angelegt und deren Kryosperma bis zum Stichtag 31.12.1983 für Inseminationszwecke verwendet worden ist.

Neun Patienten ließen ihrem Kryospermadepot Spermaproben entnehmen, um damit ihre Frauen instrumentell inseminieren zu lassen.

Die Patienten teilen sich nach ihren Indikationen wie folgt auf:

	Teratom : 4
Hodentumorphanten: 6	Seminom : 1
	Kombinationstumor aus Seminom und unreifen Teratoman- teilen : 1
Ungeklärte Ehesterilität	: 1
Zustand nach Operation einer Harn- röhrenstriktur mit retrograder Ejakulation: jetzt Gefahr einer Potenzstörung	: 1
Kinderwunsch bei räumlicher Trennung der Partner	: 1

- Bei der Insemination wegen Kinderwunsch bei räumlicher Trennung der Partner handelte es sich rechtlich um keine homologe Befruchtung, da die beiden Partner nicht verheiratet waren. Der Gynäkologe legte deshalb nur einen Portioadapter an. Das Zuführen des Spermas erfolgte durch die Frau selbst.

Ein Erfolg stellte sich nicht ein.

- Dem Patienten mit Kombinationstumor des Hodens riet der die Ehefrau behandelnde Gynäkologe zunächst von einer Insemination ab. Bei dem Patienten sind Metastasen bekannt. Die Prognose seiner Krankheit kann noch nicht sicher beurteilt werden.
- Die instrumentellen Inseminationen mit dem Kryosperma der anderen sieben Männer führte ebenfalls zu keiner Schwangerschaft.
- Die Ehefrau eines Hodentumorpatienten wurde nach der erfolglosen homologen (parazervikal mit Portioadapter) Insemination erfolgreich heterolog befruchtet.
- Bei der Ehefrau eines anderen Hodentumorpatienten trat nach zweimaliger erfolgloser homologer Insemination (mit Portioadapter) eine spontane Schwangerschaft auf. Der Mann war wegen eines Teratoms des rechten Hodens fünf Jahre zuvor halbseitig orchiektomiert worden.

- Bei einem weiteren Hodentumorpatienten sind bisher drei Inseminationszyklen ohne Erfolg geblieben, die Befruchtungsversuche werden fortgesetzt.

- Eine spontane Schwangerschaft wird auch von der Ehefrau des Patienten mit der Harnröhrenstriktur berichtet, nachdem sie über zehn Monate erfolglos intrazervikal inseminiert worden war.

- Mit dem Kryosperma eines Hodentumorpatienten wurde bei der Ehefrau eine In-Vitro-Fertilisation (IVF) mit Embryotransfer erfolgreich durchgeführt (siehe Abschnitt 6.6).
Die Frau war vorher über neun Inseminationszyklen erfolglos intrazervikal inseminiert worden.
Diese Schwangerschaft durch IVF ist die bisher einzige Gravidität, die mit Kryosperma auf diesem Wege zu Erfolg gelangte.

Die Tabelle 8 auf der folgenden Seite stellt die Spermaparameter der Ejakulate, mit denen inseminiert wurde, dar.

Tabelle 8

Kryosperma, mit dem Inseminationsversuche durchgeführt wurde

Patient und Gründe zur Anlage von Spermakonserven	Volumen in ml	Globalmotilität in %		Progr. Motilität in %		Dichte in Mill./ml	Morphologisch normal konfigurierte Spermatozoen in %	Lagerung in Monaten
		vor Kryokon.	nach Kryokon.	vor Kryokon.	nach Kryokon.			
L.W. Trennung der Partner	2,2	60%	40%	50%	20%	115,4	78	5 - 9
U.B. Harnröhrenstriktur	2,0 1,6 2,0 2,2 2,6 2,0 2,0	50% 60% 50% 30% 50% 50% 50%	30% 30% 20% 5% 40% 50% 40%	40% 40% 30% 20% 40% 20% 30%	20% 20% 10% 3% 30% 30% 20%	70,2 57,7 54,6 35,9 65,5 45,2 62,4	67 75 74 66 85 71 72	31 - 35 29 31 - 36 33 - 36 34 29 34
K.W. ungeklärte Ehesterilität	3,6 4,0	50% 50%	30% 30%	20% 25%	10% 10%	24,8 62,4	57 72	3 2 Tage
M.P. Hodentumor	4,6 3,2	60% 60%	50% 50%	30% 30%	20% 30%	21,8 14,0	57 67	7 - 16 12
H.S. Hodentumor	4,5	20%	2%	10%	0%	18,1	63	71
J.S. Hodentumor	4,0 3,0	50% 50%	40% 40%	30% 20%	20% 5%	41,0 11,9	74 /	48 - 50 48 - 50
D.W. Hodentumor	1,8	50%	30%	20%	5%	4,7	/	10
H.S. Hodentumor	6,0	60%	50%	40%	10%	59,8	69	12 - 28

Dieses Ejakulat führte nach IVF zu einer Schwangerschaft

6.6 Die Bedeutung der IVF (In-Vitro-Fertilisation) für Inseminationserfolge mit kryokonserviertem Sperma

Die In-Vitro-Fertilisation oder extrakorporale Befruchtung ist eine Methode, die seit Mitte der Vierziger Jahre durch verschiedene Arbeitsgruppen untersucht wurde und 1978 zur Geburt des ersten so gezeugten Kindes führte (124).

Das Prinzip der IVF besteht darin, der Frau eine Oozyte durch Follikelpunktion zu entnehmen und diese durch entsprechend vorbehandelte Spermatozoen zu befruchten. Anschließend wird die befruchtete Eizelle durch Embryotransfer in den Uterus der Frau reimplantiert.

Seit Anfang der 80ziger Jahre konnten eine Vielzahl neuer Erkenntnisse über diese Technik gewonnen und Erfolge in der Anwendung gemeldet werden (43, 126).

Heute dürfte es bereits über 150 extrakorporal gezeugte Kinder geben (47).

Stand am Anfang dieser Entwicklung als Indikation eine durch die Frau bedingte Infertilität im Vordergrund (68, 127), so werden in letzter Zeit auch andrologisch bedingte Einschränkungen der Fertilität als Indikation berücksichtigt (43, 126, 47). In einer weitgehend standardisierten Spermatozoenpräparation werden Spermatozoen und Seminalplasma voneinander getrennt.

Es folgen zwei Waschgänge.

Danach werden die so vorbereiteten Spermatozoen in einem Medium suspendiert.

Die darin enthaltene Dichte motiler Spermatozoen sollte bei 100 000 bis 500 000/ml liegen (43, 68, 126).

Wenn auch bei Ejakulaten, die hinsichtlich Motilität und Zellmorphologie schlechte Qualität aufweisen, überdurchschnittlich häufig die Befruchtung ausbleibt (47), so stellen die oben genannten Dichtewerte motiler Spermatozoen keine absolute Grenze dar.

Auch bei einer Spermatozoenzahl von weniger als 10000 progressiv beweglicher Samenzellen im IVF-Ansatz kann es nach einer In-Vitro-Befruchtung zur Schwangerschaft kommen (99). Schließlich weisen die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen (99, 67, 128) darauf hin, daß kryokonserviertes Sperma ähnliche Erfolge bei der IVF und dem Embryotransfer erwarten läßt wie Frischsperma.

Die in der Literatur beschriebenen Fallbeispiele (67, 99) deuten darauf hin, daß die IVF mit kryokonserviertem Sperma z. B. von Hodentumorpatienten da noch eine Chance eröffnet, wo eine instrumentelle Insemination wegen schlechter Spermaqualität nicht mehr möglich ist.

6.6.1 In-Vitro-Fertilisation mit Kryosperma von Hodentumorpatienten - ein Fallbeispiel

Von fünf Hodentumorpatienten wurde kryokonserviertes Sperma für Inseminationen verwendet (siehe 6.5).

In vier Fällen wurde nur instrumentell inseminiert, in einem

Fall zuerst instrumentell und dann extrakorporal befruchtet (99). Es handelt sich um einen 32jährigen Mann mit Teratokarzinom, der sein Sperma nach Semikastratio, aber noch vor retroperitonealer Lymphadenektomie kryokonservieren ließ. Es konnten insgesamt 18 Kunststoffröhrchen System Minitüb unter den bei Abschnitt 4.1 beschriebenen Bedingungen deponiert werden.

Nach einer Lagerungsdauer von 12 - 15 Monaten wurden nacheinander neun Kunststoffröhrchen aus dem Depot entnommen, um die Frau des Patienten intrazervikal inseminieren zu können. Neun Inseminationszyklen blieben erfolglos.

In der Erlanger Universitäts-Frauenklinik sollte deshalb die Tubendurchgängigkeit bei der Ehefrau überprüft werden. Außerdem schlug man dem Ehepaar vor, die Laparoskopie und Perturbation mit einem IVF-Versuch zu kombinieren.

Bei der Laparoskopie konnten durch Punktion von zwei großen Follikeln insgesamt drei Eizellen gewonnen werden.

Der Nachweis der Tuben-Durchlässigkeit gelang mit Methylenblau.

Es wurde daraufhin eine 0,25 ml enthaltende Spermakonserve bei Zimmertemperatur aufgetaut und unter den in Abschnitt 6.6 beschriebenen Bedingungen vorbereitet.

Die Spermaparameter des verwendeten Ejakulates sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Sie waren an der Münchener Kryospermabank 28 Monate lang in flüssigem Stickstoff gelagert worden.

Mit dem IVF-Ansatz, in dem sich weniger als 10000 progressiv bewegliche Spermatozoen befanden, wurden alle Oozyten befruchtet. Nur zwei der drei Oozyten teilten sich aber regelmäßig.

48 Stunden nach der IVF wurden diese zwei Embryonen in das Uteruskavum der Patientin eingesetzt.

Der positive HCG-Test zeigte 20 Tage später eine Schwangerschaft an.

Nachdem die Patientin ab der 7. Schwangerschaftswoche über uncharakteristische Beschwerden im Unterbauch klagte, konnte zwei Wochen später ultrasonographisch eine ektopische Schwangerschaft diagnostiziert werden.

Bei der Laparatomie stellte man eine beidseitige Tubenschwangerschaft mit Ruptur der rechten Tube und Vorliegen eines Hämoperitoneums fest.

Die Schwangerschaft wurde daraufhin abgebrochen.

Mit diesem Fall konnte gezeigt werden, daß eine IVF bei einer Spermatozoenzahl von weniger als 10000 progressiv beweglicher Samenzellen im IVF-Ansatz gelingt.

7. Kryospermakonservierung bei Hodentumorph Patienten

7.1 Einleitung

Zwischen 1974 und 1983 wandten sich 57 Hodentumorph Patienten an die Münchener Kryospermabank.

Es wurden insgesamt 120 Ejakulate abgegeben, die auf ihre Gefrierfähigkeit hin überprüft wurden.

Von 34 Patienten (= 59,6 %) konnten 71 Ejakulate als Kryospermadepots angelegt werden.

Bezogen auf den Stand 31.12.1983 beträgt die bisherige durchschnittliche Lagerungsdauer der Kryokonservierten Ejakulate 32,1 Monate mit einer Spannweite von 1 bis 101 Monaten.

Im Durchschnitt vergingen bei den Patienten ca. drei Wochen zwischen Orchiektomie und erster Ejakulatuntersuchung, wobei ein Patient, der erst nach mehr als vier Jahren um Anlegung eines Depots bat, nicht berücksichtigt wurde.

Bei zwei Patienten war eine Varikozele, bei je einem eine kleine Hydrozele, eine Hodenatrophie des nicht vom Tumor befallenen Hodens, eine chemotherapeutische Vorbehandlung und eine vorhergehende Radiatio bekannt. Das Alter der Hodentumorph Patienten (siehe 7.2) betrug im Durchschnitt 26,3 Jahre. Die folgende Tabelle zeigt, wieviel Männer zum Zeitpunkt der ersten Ejakulatuntersuchung schon verheiratet waren bzw. Kinder hatten.

	Verheiratet			Kinder		
	-	+	?	-	+	?
Hodentumorph Patienten	30	23	4	44	3	10

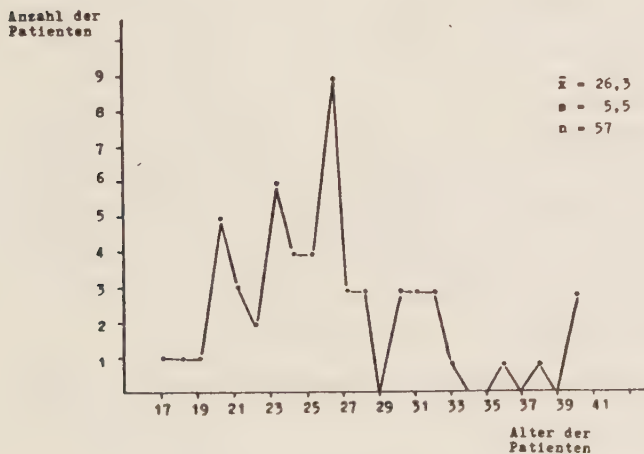
7.2 Alter der Hodentumorpatienten

Die Altersverteilung der Hodentumorpatienten zum Zeitpunkt der Spermauntersuchung in der Dermatologischen Klinik zeigt Abbildung 6.

Alle Männer befinden sich am Anfang oder mitten im reproduktionsfähigen Alter, wobei die durchschnittliche Altersverteilung 26,3 ($\pm 5,5$) Jahre betrug. Für diese Altersgruppe ist damit die Erfüllung späterer Kinderwünsche besonders wichtig. Das Durchschnittsalter der Hodentumorpatienten, von denen schließlich Kryospermakonserven angelegt wurden, beträgt 26,4 ($\pm 5,9$) Jahre.

Abb. 6

Alter der 57 Hodentumorpatienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ihres Spermas auf Gefrierfähigkeit.



7.3 Spermaparameter der Hodentumorph Patienten

Die Spermaparameter der 57 Hodentumorph Patienten sind unter den Abschnitten 7.3.1 bis 7.3.6 dargestellt.

Dabei wurde eine Unterscheidung zwischen kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten gemacht.

Teilweise fehlen für einzelne Spermaproben Meßwerte. Deshalb können nicht alle Ejakulate in die Zusammenstellung der Ergebnisse mit einbezogen werden.

Tabelle 9 a

Befund der Spermio-gramme von 56 Hodentumorph Patienten, die sich an die Münchener Kyrospermabank wandten

Befund	Anzahl der Patienten	Prozent
Normozoospermie	16	28,5 %
Asthenozoospermie	15	26,8 %
Oligoasthenoteratozoospermie	6	10,7 %
Oligoasthenozoospermie	14	25,0 %
Teratozoospermie	2	3,6 %
Oligozoospermie	1	1,8 %
Oligoteratozoospermie	1	1,8 %
Asthenoteratozoospermie	1	1,8 %
	56	100,0 %

Die Tabellen 9 a und 9 b zeigen die Qualität der Spermio-gramme von 56 Hodentumorph Patienten, die sich an die Münchener Kyrospermabank wandten, in einer Übersicht.

Zum Verständnis werden die wichtigsten Befunde noch einmal in Tabelle 9 b definiert.

Tabelle 9 b

Normozoospermie:

Globalmotilität	> 50 %	
Progressivmotilität	≥ 30 %	
Morphologie	≥ 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	20 - 250 Mio/ml	

Asthenozoospermie:

Globalmotilität	< 50 % oder/und	
Progressivmotilität	< 30 %	
Morphologie	≥ 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	20 - 250 Mio/ml	

Oligozoospermie:

Globalmotilität	≥ 50 %	
Progressivmotilität	≥ 30 %	
Morphologie	≥ 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	< 20 Mio/ml	

Teratozoospermie:

Globalmotilität	≥ 50 %	
Progressivmotilität	≥ 30 %	
Morphologie	< 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	20 - 250 Mio/ml	

Oligoasthenozoospermie

Globalmotilität	< 50 % oder/und	
Progressivmotilität	< 30 %	
Morphologie	≥ 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	< 20 Mio/ml	

Oligoteratozoospermie:

Globalmotilität	≥ 50 %	
Progressivmotilität	≥ 30 %	
Morphologie	< 50 % normal konfigurierte	Spermatoz.
Spermatozoendichte	< 20 Mio/ml	

7.3.1 Globalmotilität und Progressivmotilität

Die durchschnittliche Globalmotilität von Ejakulaten der 57 Hodentumorpatienten beträgt 46,33 % ($\pm 13,97$). Der entsprechende Wert für die Progressivmotilität ist 19,91 % ($\pm 15,09$).

Die nachfolgenden Histogramme differenzieren zwischen kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten.

Tabelle 10 faßt die wichtigsten Werte zusammen.

Tabelle 10

Globalmotilität und Progressivmotilität der Ejakulate von Hodentumorpatienten

	Vor Kryokonservierung		Nach Kryokonservierung	
	Global-motilität	Progressiv-motilität	Global-motilität	Progressiv-motilität
Kryokonservierte Ejakulate	52% (± 10)	26% (± 13)	33% (± 13)	11% (± 8)
Nicht kryokonservierte Ejakulate	39% (± 15)	11% (± 13)	15% (± 11)	3% (± 4)

Die besten Werte bezüglich der Motilität haben die kryokonservierten Ejakulate von Hodentumorpatienten. 82 % der kryokonservierten Spermaproben weisen eine Globalmotilität von über 40 % auf und 84 % eine Progressivmotilität von über 10 %. Demgegenüber zeigen nur 44 % der nicht kryokonservierten Ejakulate eine Globalmotilität über 40 % und nur 29 %

eine Progressivmotilität über 10 % (siehe Abbildung 7 a und 7 b sowie Abbildung 8 a und 8 b).

Bei den schließlich kryokonservierten Ejakulaten weisen nach dem Gefrier-Auftauvorgang 75 % noch eine Globalmotilität über 20 % und 30 % eine Progressivmotilität über 10 % auf (siehe Abbildung 9 a und 9 b).

Von den nicht kryokonservierten Ejakulaten zeigen dagegen nach dem Gefrier-Auftauvorgang (Gefrierfähigkeitsüberprüfung) nur 20 % der Spermaproben eine Globalmotilität über 20 % und gar keine Ejakulate mehr eine größere Motilität als 10 % (siehe Abbildung 10 a und 10 b).

In den Abbildungen 7 b, 8 b, 9 b und 10 b werden auch Ejakulate von Hodentumorpatienten berücksichtigt, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden.

Abb. 7a

Globalmotilität in 68 kryokonservierten Ejakulaten von
33 Hodentumorphpatienten (vor Kryokons.)

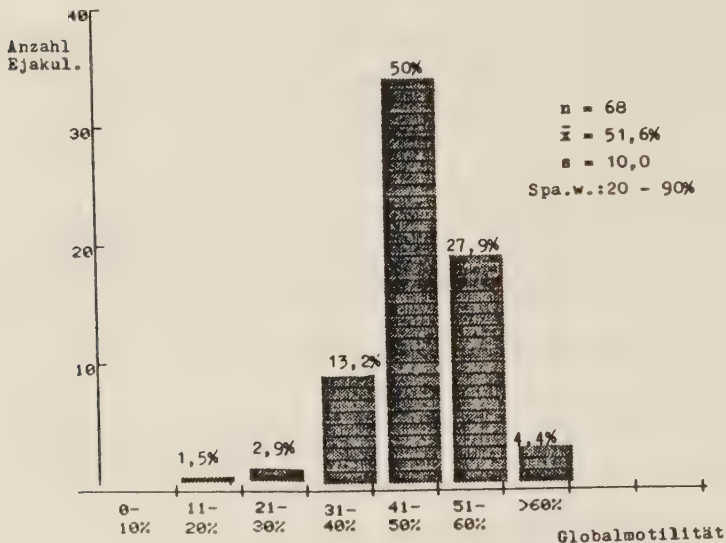


Abb. 7b

Globalmotilität in 48 nicht kryokonservierten Ejakulaten von
34 Hodentumorphpatienten (Gefrierfähigkeitsüberprüf.)

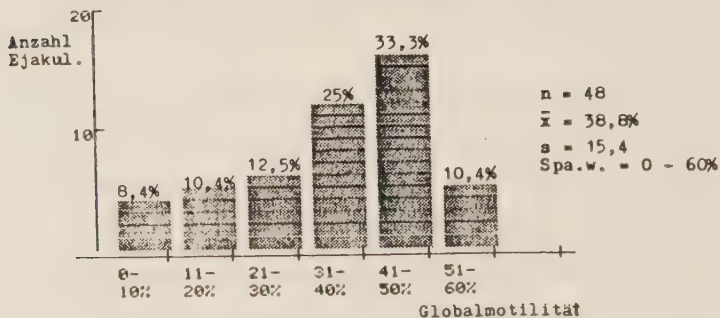


Abb. 8a

Progressivmotilität in 68 kryokonservierten Ejakulaten von
33 Hodentumorkranken (vor Kryokons.)

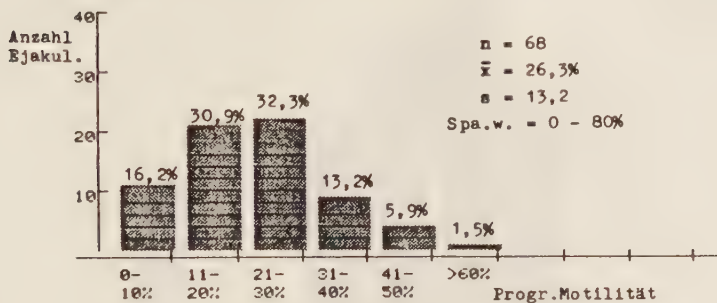


Abb. 8b

Progressivmotilität in 48 nicht kryokonservierten Ejakulaten von
34 Hodentumorkranken (Gefrierfähigkeitsüberprüf.)

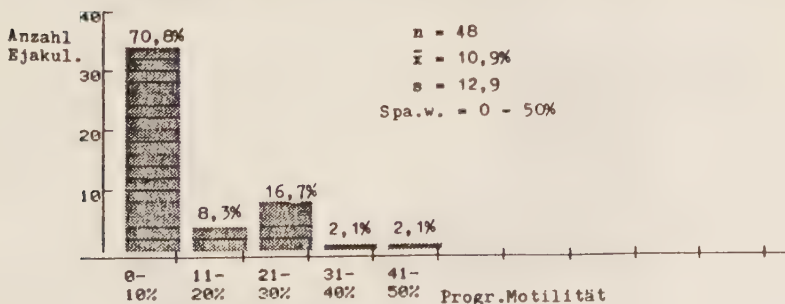


Abb. 9a

Globalmotilität in 64 kryokonservierten Ejakulaten von 32 Hodentumormpatienten (nach Kryokons.)

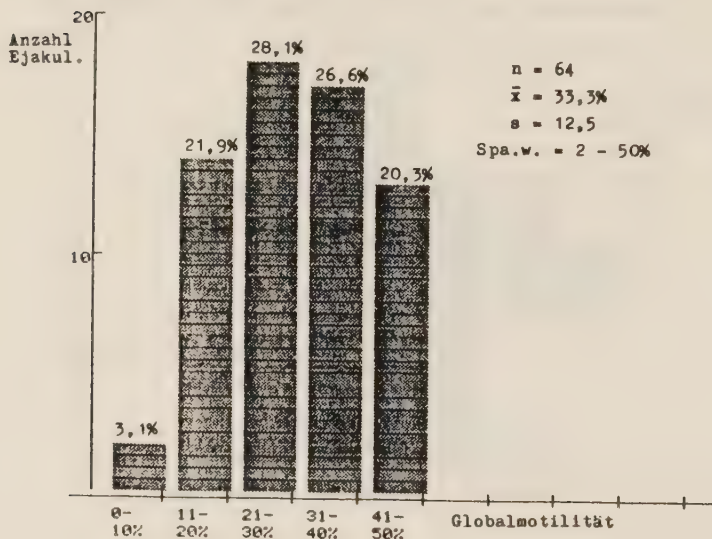


Abb. 9b

Globalmotilität in 25 nicht kryokonservierten Ejakulaten von 19 Hodentumormpatienten (nach Gefrierfähigkeitsüberprüf.)

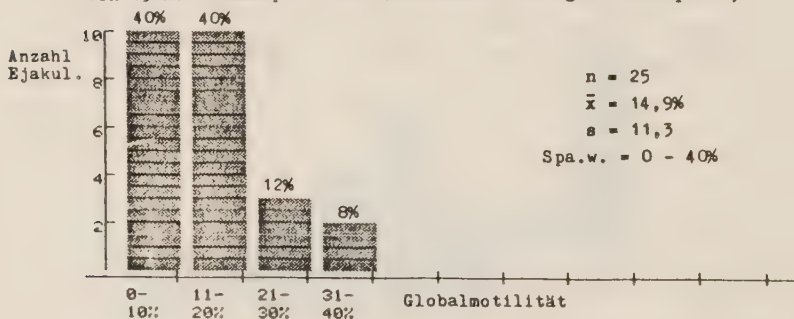


Abb. 10a

Progressivmotilität in 64 kryokonservierten Ejakulaten von
32 Hodentumorpatienten (nach Kryokons.)

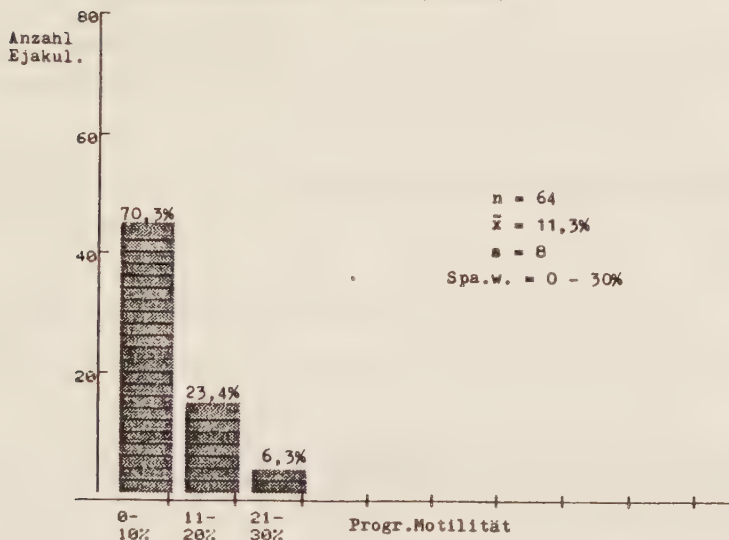
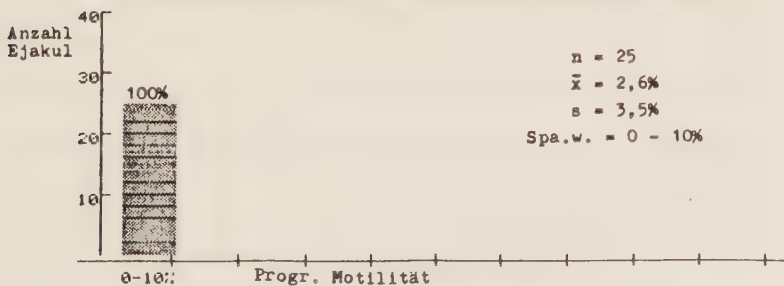


Abb. 10b

Progressivmotilität in 25 nicht kryokonservierten Ejakulaten
von 19 Hodentumorpatienten (nach Gefrierfähigkeitsüberprüf.)



7.3.1.1 "Recovery Rate" der Globalmotilität und der Progressivmotilität nach dem Auftauen

Im Abschnitt 7.3.1 sind die Werte der Globalmotilität und der Progressivmotilität vor und nach einer Gefrierfähigkeitsüberprüfung zusammengestellt.

Durch den Vergleich der Motilitätswerte vor und nach diesem Kryotest lassen sich die Überlebensraten für die Spermatozoen errechnen.

Der Wert gibt an, wieviel Prozent der ursprünglichen Motilität nach dem Gefrier-Auftauvorgang wieder erreicht werden:

$$\frac{\% \text{ Motilität nach dem Tiefgefrieren}}{\% \text{ Motilität vor dem Tiefgefrieren}} \times 100 = \% \text{ Überlebensrate}$$

Die Abbildungen 11 a und 11 b sowie 12 a und 12 b zeigen die Erholungsraten der Globalmotilität und Progressivmotilität für kryokonservierte und nicht kryokonservierte Ejakulate von Hodentumorpatienten.

In den Abbildungen 11 b und 12 b werden auch Ejakulate von Hodentumorpatienten berücksichtigt, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden.

Die kryokonservierten Ejakulate zeigen in über 85 % der Fälle eine Überlebensrate der Globalmotilität, die größer ist als 40 % (siehe Abbildung 11 a).

Die Progressivbeweglichkeit erholt sich nur in 55 % der Fälle um mehr als 40 % (siehe Abbildung 12 a).

Die nicht kryokonservierten Spermaproben zeigen nur in 24 % eine Überlebensrate der Globalmotilität, die über 40 % liegt (siehe Abbildung 11 b).

Die Progressivmotilität erreicht nur in 20 % der Fälle mehr als 40 % des ursprünglichen Wertes (siehe Abbildung 12 b).

Tabelle 11 faßt die wichtigsten Werte aus den Abbildungen 11 und 12 zusammen.

Tabelle 11

Überlebensraten (Mittelwerte in %) der Globalmotilität und Progressivmotilität für Ejakulate von Hodentumorph Patienten

	Überlebensrate für die Globalmotilität	Überlebensrate für die Progressivmotilität
Kryokonservierte Ejakulate	64,7 %	44,7 %
Nicht kryokonser- vierte Ejakulate	32,2 %	19,5 %

Die vorliegenden Daten bestätigen entsprechende Untersuchungsergebnisse (10, 89, 108, 129), wonach Sperma schlechter Qualität geringere Chancen hat, den Gefriervorgang unbeschadet zu überstehen.

Abb. 11a

Überlebensraten der Globalmotilität für 64 kryokonservierte Ejakulate von 32 Hodentumorkranken

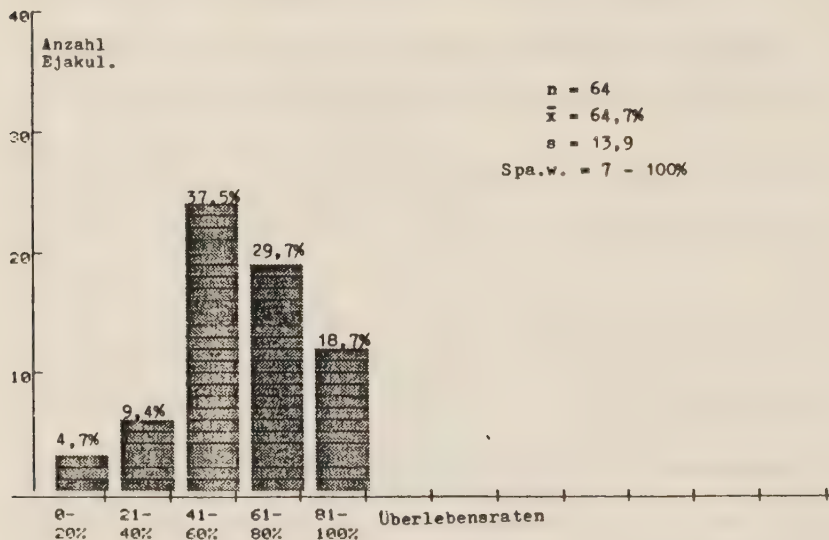


Abb. 11b

Überlebensraten der Globalmotilität für 25 nicht kryokonservierte Ejakulate von 19 Hodentumorkranken

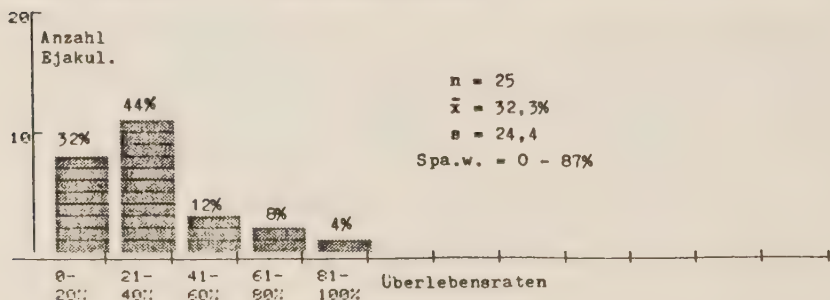


Abb. 12a

Überlebensraten der Progressivmotilität für 64 kryokonservierte
Ejakulate von 32 Hodentumorphpatienten

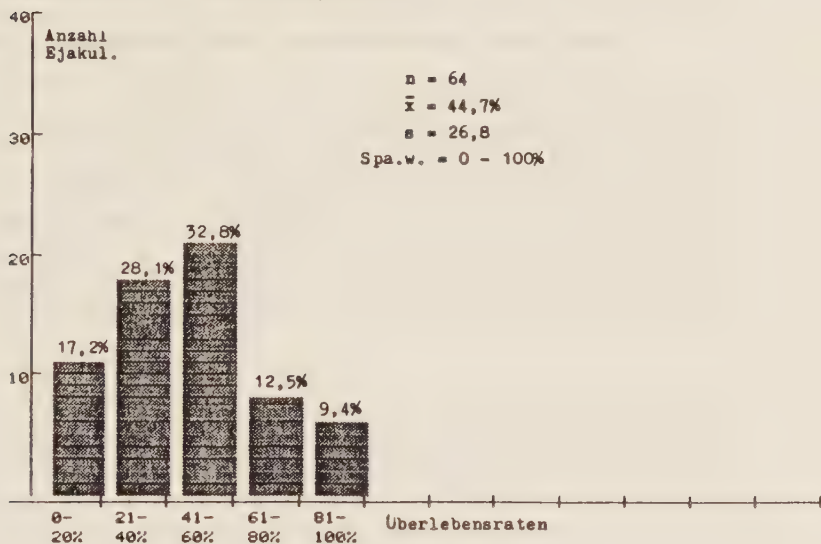
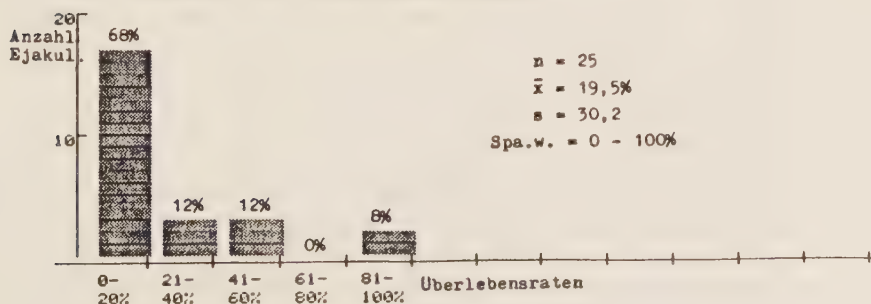


Abb. 12b

Überlebensraten der Progressivmotilität für 25 nicht kryokonservierte Ejakulate von 19 Hodentumorphpatienten



7.3.2 Spermatozoendichte

Eine Oligozoospermie liegt vor, wenn in einem Ejakulat weniger als 20 Millionen Spermatozoen/ml nachweisbar sind (21). Dem Befund Oligozoospermie werden im folgenden alle Hodentumorpatienten zugeordnet, die entweder in ihren abgegebenen Spermaproben zweimal eine Oligozoospermie aufweisen oder bei nur einem abgegebenen Ejakulat in diesem eine Spermatozoendichte < 20 Mio/ml zeigen.

Spermatozoendichte in Ejakulaten von 55 Hodentumorpatienten

Oligozoospermie	(< 20 Mio/ml)	41,8 %
Normale Spermatozoendichte	(> 20 Mio/ml)	58,2 %

Die Spermaqualität von Hodentumorpatienten ist also auch bezüglich der Dichte herabgesetzt.

Nur 58,2 % liegen im Normbereich.

Die durchschnittliche Spermatozoendichte in den Ejakulaten der 55 Hodentumorpatienten beträgt 38,1 Mio/ml ($\pm$ 38,6 Mio/ml). Ejakulate mit hoher Spermatozoendichte erreichen bei künstlichen Inseminationen bessere Konzeptionsraten als Sperma mit Oligozoospermie (92).

Deshalb ist die Dichte einer der Parameter, der darüber entscheidet, ob ein Ejakulat kryokonserviert werden kann. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Spermatozoendichten in kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten von Hodentumorpatienten.

In der Tabelle 12 sind die wichtigsten Werte zusammengefaßt.

Tabelle 12

Spermatozoendichte in Ejakulaten von Hodentumorpatienten

	Spermatozoendichte (Mittelwert)	Anteil der Ejakulate mit einer Dichte < 20 Mio/ml
Kryokonservierte Ejakulate	49,7 Mio/ml	25,7 %
Nicht kryokonser- vierte Ejakulate	21,9 Mio/ml	63,8 %

In Abbildung 14 werden auch Ejakulate von Hodentumorpatienten berücksichtigt, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden.

Abb. 13

Spermatozoendichte in 66 kryokonservierten Ejakulaten von
32 Hodentumormpatienten

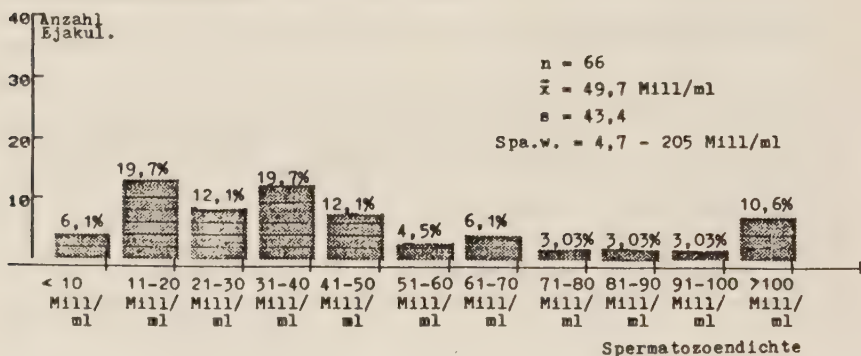
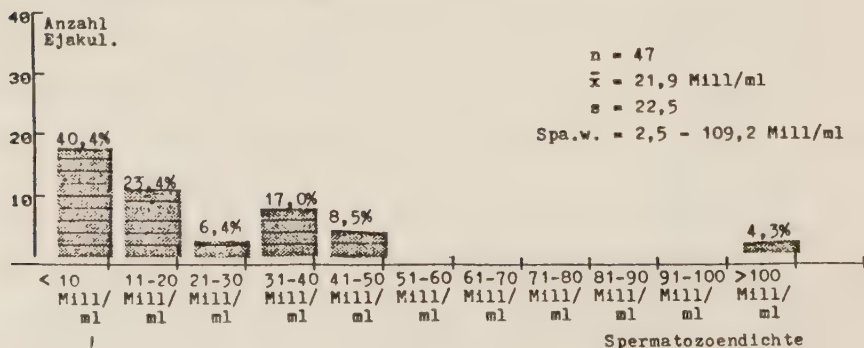


Abb. 14

Spermatozoendichte in 47 nicht kryokonservierten Ejakulaten
von 34 Hodentumormpatienten



7.3.3 Spermatozoenmorphologie

Der Mittelwert des Anteils morphologisch normal konfigurierter Spermatozoen in 94 Ejakulaten der 57 Hodentumorphpatienten beträgt 63 % (± 15).

Die Abbildungen 15 und 16 stellen die Prozentzahlen normal konfigurierter Zellen in kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten von Hodentumorphpatienten dar.

In Abbildung 16 werden auch Ejakulate von Hodentumorphpatienten berücksichtigt, von denen andere Ejakulate eingefroren wurden.

Von den kryokonservierten Ejakulaten haben 11 % weniger als 50 % normal konfigurierte Spermatozoen.

Die nicht kryokonservierten Ejakulate zeigen in 30 % der Fälle einen Anteil von morphologisch normal konfigurierten Spermatozoen, der kleiner als 50 % ist.

Abb. 15

Normal konfigurierte Spermatozoen in 54 kryokonservierten Ejakulaten
von 30 Hodentumormpatienten

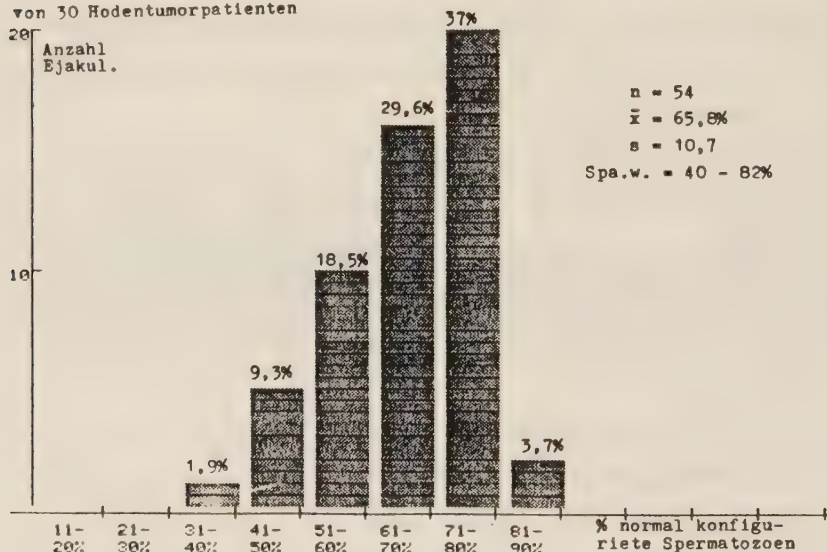
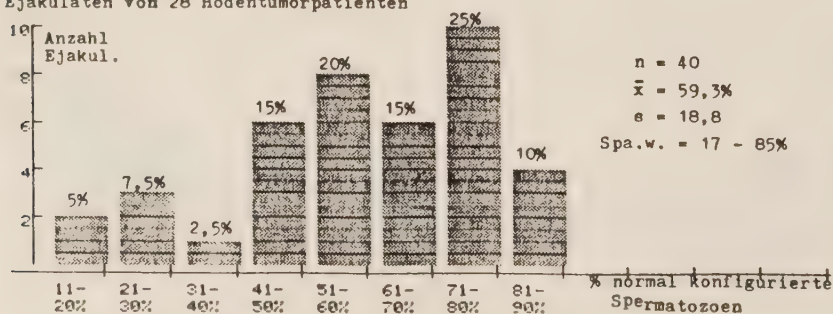


Abb. 16

Normal konfigurierte Spermatozoen in 40 nicht kryokonservierten Ejakulaten von 28 Hodentumormpatienten



7.3.4 Fruktosegehalt

Der durchschnittliche Fruktosegehalt in 84 Ejakulaten von Hodentumormpatienten beträgt 2,97 mg/ml ($\pm 1,31$).

Abbildung 17 und Abbildung 18 zeigen den Fruktosegehalt in kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten. Hier sind die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nur gering.

Die nicht kryokonservierten Ejakulate besitzen bezüglich des Fruktosegehaltes sogar eine höhere Qualität als kryokonserviertes Sperma.

Das läßt sich damit erklären, daß dem Fruktosegehalt bei der Auswahl der Ejakulate, die für eine Kryokonservierung in Frage kommen, weniger Bedeutung zugemessen wird als anderen Spermaparametern.

7.3.5 Ejakulatmenge

Im Durchschnitt beträgt die Ejakulatmenge in 114 Ejakulaten der Hodentumormpatienten 3,56 ml ($\pm 1,64$).

Die Unterschiede zwischen kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten (siehe Abbildung 19 und Abbildung 20) sind in bezug auf die Ejakulatmenge nur gering.

Das ist darauf zurückzuführen, daß dem Spermaparameter Ejakulatmenge bei der Entscheidung zur Kryospermakonservierung keine so große Bedeutung zukommt.

Abb. 17

Fructosegehalt in 46 kryokonservierten Ejakulaten von
29 Hodentumorphpatienten

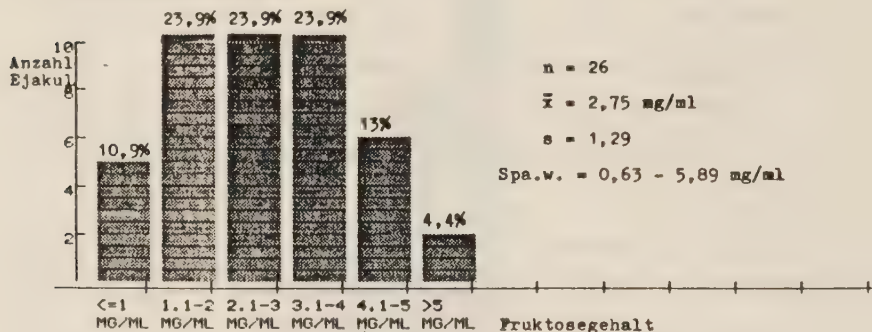
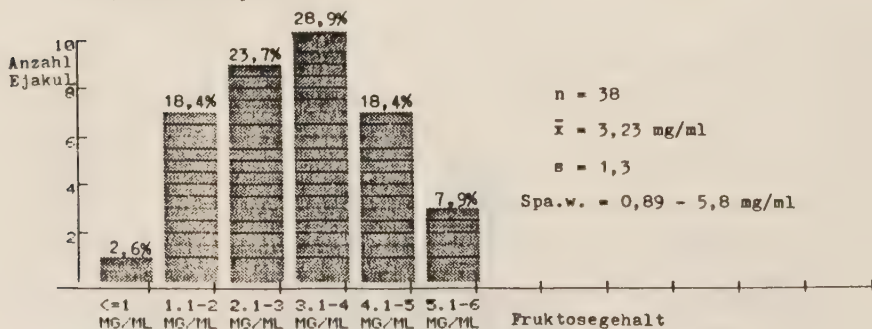


Abb. 18

Fructosegehalt in 38 nicht kryokonservierten Ejakulaten
von 27 Hodentumorphpatienten



In Abbildung 18 sind auch Ejakulate von Hodentumorphpatienten berücksichtigt worden, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden.

Abb. 19

EJAKULATMENGE IN 66 KRYOKONS.EJAKULATEN VON 33 HODENTUMORPAT.

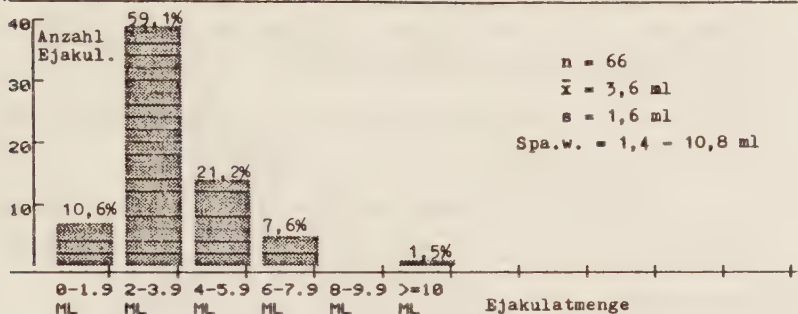
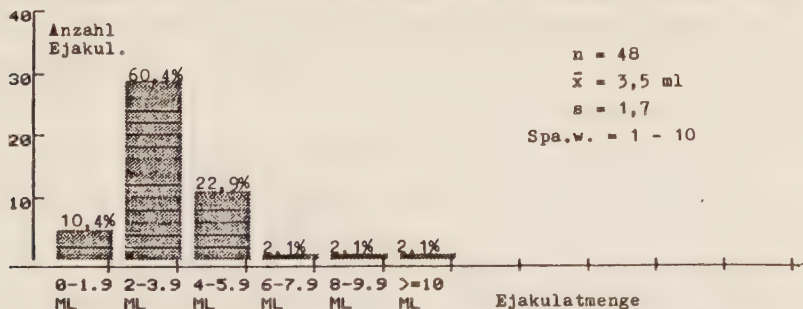


Abb. 20

EJAKULATMENGE IN 48 NICHT KRYOKONS.EJAKULATEN VON 34 HODENTUMORPAT.



In der Abbildung 20 werden auch Ejakulate von Hodentumorpatienten berücksichtigt, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden.

7.3.6 Eosintest

Der Eosintest dient der Schnelldifferenzierung zwischen vitalen und toten Spermatozoen (102).

Da nur die Kopfteile der abgestorbenen Spermatozoen für das Eosin durchlässig sind, färben sie sich rot.

Bei den nicht abgestorbenen Spermatozoen, die beweglich oder unbeweglich sein können, kann das Eosin die Kopfmembran nicht durchdringen.

Beim Eosintest wird der Anteil der rot gefärbten Spermatozoen in % angegeben. Die Abbildungen 21 und 22 stellen die Ergebnisse der Eosintests für kryokonservierte und nicht kryokonservierte Ejakulate von Hodentumormpatienten dar.

Der Mittelwert für 94 Ejakulate von Hodentumormpatienten beträgt für den Eosintest 39,13 % ($\pm 14,17$).

Da der Eosintest im Andrologischen Labor der Dermatologischen Universitätsklinik München erst seit 1978 routinemäßig durchgeführt wird, stehen nicht für alle Ejakulate entsprechende Daten zur Verfügung.

Der direkte Vergleich der Mittelwerte des Eosintests bei kryokonservierten und nicht kryokonservierten Ejakulaten zeigt, daß die eingefrorenen Spermaproben bessere Vitalitätswerte aufweisen.

Bei den kryokonservierten Ejakulaten fällt der Eosintest nur in 12,9 % der Fälle mit einem Wert größer als 50 % aus. Die nicht kryokonservierten Ejakulate zeigen dagegen in 27,5 % der Fälle Werte über 50 %.

Abb. 21

EOSINTEST IN 54 KRYOKONS.EJAKULATEN VON 27 HODENTUMORPAT.

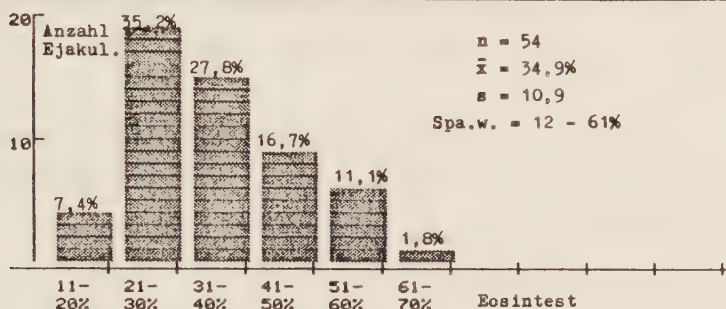
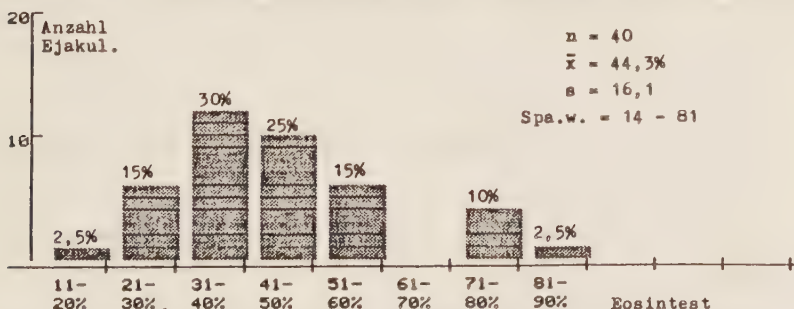


Abb. 22

EOSINTEST IN 40 NICHT KRYOKONS.EJAKULATEN VON 27 HODENTUMORPAT.



In der Abbildung 22 sind auch Ejakulate von Hodentumorphpatienten berücksichtigt worden, von denen andere Spermaproben eingefroren wurden

7.4 Auswirkungen des Gefrier-Auftau-Vorganges auf die Spermatozoen (Literaturübersicht)

Die Spermatozoen können durch den Gefrier-Auftau-Vorgang geschädigt werden. Folgende Faktoren müssen berücksichtigt werden:

- 1) Verletzung der Zellstruktur durch Eiskristallbildung.
- 2) Wärmefreisetzung während des Kristallisationsvorganges.
- 3) Dehydrierung der Zelle durch Eiskristallbildung und damit erhöhte Salzkonzentrationen.

Eine Eiskristallbildung soll durch Zugabe eines kryoprotektiven Verdünners verhindert werden.

Eine Schädigung der Spermatozoen äußert sich in den Spermaparametern durch eine Verringerung der Motilität nach der Kryokonservierung (siehe 7.3.1).

Bergman, Howard und Sanger (17) geben unter Hinweis auf eine Untersuchung von Beck und Silverstein (10) an, nur 37 % aller Patienten könnten ihre Ejakulate einfrieren lassen und davon ausgehen, daß nach dem Tauvorgang mehr als 40 % Motilität erreicht werden.

Die "Recovery Rate" der Motilität beträgt aufgrund der Literaturangaben 40 bis 80 % (9, 13, 80, 122). Die Untersuchung der Beweglichkeit nach einer Gefrierfähigkeitsüberprüfung ist deshalb wichtig (44).

Schädigungen der Samenzellen zeigen sich aber auch in anderen Bereichen:

A) Ultrastruktur:

Verschiedene Autoren konnten mit Hilfe des Elektronenmikroskops Veränderungen im Bereich der Mitochondrien (36, 79, 142), des Akrosoms (79, 94) und der Spermatozoenschwänze feststellen (20).

B) Überlebenszeit im weiblichen Genitaltrakt:

Ein Vergleich zwischen Gefrier- und Frischsperma zeigt, daß Kryosperma eine in vivo Überlebenszeit von ca. 24 Stunden im Zervikalschleim besitzt, während sie bei Frischsperma fast doppelt so lang ist (14, 24).

C) Wanderungsfähigkeit der Spermatozoen:

Die Penetrationsfähigkeit durch den Zervikalmukus ist bei Kryosperma herabgesetzt (34, 129).

D) Enzyme:

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und 6-Phospho-Glukonat-Dehydrogenase, die beide wichtige Funktionen im Energiestoffwechsel des Spermatozoons haben, zeigen nach Kryospermakonservierung Funktionseinbußen (41).

E) Stoffwechsel:

Czyba et al. (27) beobachten eine Reduzierung der Zellatmungsenzymfunktion nach Gefrieren und Auftauen des Spermas.

F) Fertilisationskapazität:

Die Angaben darüber, um wieviel Prozent die Fruchtbarkeit des gefrorenen Spermas geringer ist als die des frischen schwanken von Autor zu Autor (siehe Abschnitt 6.2).

Im folgenden werden einige Beispiele für die Widerstandsfähigkeit der Spermatozoen gegenüber dem Gefriervorgang genannt.

Das Gefrieren und Auftauen mit den entwickelten Kryotechniken verändert nicht die Freisetzung und Aktivität des Enzyms Hyaluronidase (3).

Ebenso bleibt der Zitronensäuremetabolismus von Beschädigungen verschont (4).

Einige Untersuchungen weisen allerdings auf die Störungen der Fruktolyse im Seminalplasma hin.

Durch die Kryokonservierung nicht alteriert sind Peptidasen und Hydrolasen der Spermatozoen.

Auch die Laktatdehydrogenase weist im Kryosperma eine ähnliche Aktivität wie in frischen Ejakulaten auf.

Schill (95) konnte zeigen, daß die Akrosinaktivität trotz ultrastruktureller Veränderungen im Akrosombereich bei einem Teil der Patienten nicht wesentlich unter dem Gefrier-Auftau-Vorgang leidet. Gleichzeitig bewies er einen statistisch signifikanten Aktivitätsabfall des Enzyms in Ejakulaten mit einer Dichte unter 40 Mio/ml.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Kryospermakonservierung ist die Gefahr von Alterationen im Genmaterial.

Ein solches Risiko kann beim heutigen Stand der Forschung weitgehend ausgeschlossen werden:

- 1) Die Menge der DNA in menschlichen Samenzellen bleibt konstant während der Kryokonservierung - zumindest in dem auf 1,5 Jahre beobachteten Zeitraum (2). Es gibt keinen Beweis für eine Beschädigung der DNA.
- 2) Zeindl und Sperling (144) konnten an den gefrorenen und danach aufgetauten menschlichen Lymphozyten und Hamster-Eizellen keine Genmutationen, Chromosomenaberrationen oder Austausch von Chromatid-Schwestersträngen nachweisen.
- 3) Bis 1980 resultierten über 5000 Geburten aus dem Gebrauch von kryokonservierten Ejakulaten. Bei ihnen konnte keine Beeinflussung des Genmaterials festgestellt werden (113). Die Anzahl abnormaler Kinder und Schwangerschaften lag sogar unter der der Gesamtbevölkerung.

Allerdings waren die verwendeten Spermaproben in der Überzahl nur für ein Jahr eingefroren, so daß Erkenntnisse in größerem Ausmaße für länger gelagerte Spermatozoen noch ausstehen.

Auf das Problem der Langzeitlagerung ging 1973 Sherman (110) ein, als er von Geburten berichtete, die aus zehn Jahre lang gelagerten Ejakulaten resultierten.

David und Czyglik (29) untersuchten die Langzeitlagerung menschlichen Spermas bis fünf Jahre im Hinblick auf die Motilität und Fertilisationskapazität.

Die Autoren konnten zeigen, daß die Motilität der Spermatozoen bis zu fünf Jahren Kryokonservierung stabil bleibt. Sie betonen, daß die Lagerungsfähigkeit nicht nur individuell unterschiedlich sondern auch von der guten Qualität der Ejakulate abhängig ist.

Ebenfalls mit der Langzeitlagerung von menschlichen Samenzellen in flüssigem Stickstoff beschäftigten sich Smith und Steinberger (116), die 533 Ejakulate von 207 Spendern für einen Zeitraum bis über acht Jahre deponierten und danach untersuchten. Durch den Gefriervorgang wurde die Motilität zunächst um 50 % herabgesetzt.

Sie blieb dann bis zu einer Lagerungsdauer von 36 Monaten konstant.

Nach einer Lagerungsdauer von 36 Monaten beschreiben sie einen rapid fortschreitenden Verlust der Zellbeweglichkeit. Die Zeitdauer der Lagerungsfähigkeit muß beim jetzigen Stand der Forschung Schätzungen unterworfen bleiben. Man vermutet mögliche Lagerungszeiträume von 10 bis 20 Jahren (53).

7.5 Intraindividuelle Schwankungen der Spermaparameter von Hodentumorkranken

Patienten, die die Dienstleistung der Kryospermabank in Anspruch nehmen wollen, müssen in der Regel mehrere Ejakulate abliefern, damit für spätere Inseminationen genügend Sperma zur Verfügung steht.

Die Qualität von Ejakulaten des gleichen Patienten unterliegt Schwankungen.

Bei mehreren vorliegenden Spermaproben kann man die am besten geeignete für die Kryokonservierung aussuchen. Das läßt sich am Beispiel der Hodentumorkranken verdeutlichen.

Tabelle 13 zeigt alle Patienten, von denen drei oder mehr Ejakulate auf ihre Gefrierfähigkeit hin untersucht wurden. Die Spannweiten zeigen die Schwankungen in der Spermaqualität. Die Spermaparameter sind sehr stark äußeren Einflüssen unterworfen. Wahrscheinlich werden die Ejakulate nicht immer unter gleichen Bedingungen produziert.

Die Schwankungen der Spermatozoendichte und Motilität in verschiedenen Ejakulaten gleicher Spender ist in größerem Ausmaß von MacLeod und Gold (65) an 584 Patienten untersucht worden, die über eine Zeitspanne von 1 bis 3 Jahren fast 3900 Ejakulate produzierten.

Die Autoren registrierten beträchtliche Variationen in der Spermatozoendichte.

Sie teilten jedoch die Zahl der Spermatozoen pro ml in drei Rangstufen ein:

Tabelle 13

Intraindividuelle Schwankungen der Spermaparameter von Hodentumorpatienten

Patient	Anzahl der untersuchten Ejakulate	Abstand in Tagen	Spannweite Volumen ml	Spannweite Globalmotilität %	Spannweite Progr.Motilit. %	Spannweite Patholog. Formen %	Spannweite Dichte Mill/ml
G.B.	3	6	3,4 - 3,9	50 - 60	30 - 40	27 - 48	17,2-46,8
S.D.	3	31,5	2,9 - 4,3	40 - 50	10 - 20	40 - 62	42,1-104,5
M.P.	3	4,5	3,2 - 5,8	60	30	33 - 43	14,0-38,9
M.H.	3	7,5	2,7 - 6,0	40 - 50	5 - 20	18 - 33	18,7-29,6
A.P.	3	7	2,3 - 2,9	40 - 50	5 - 20	29 - 36	13,5-26,5
T.S.	4	6,7	2,4 - 3,7	50 - 60	0 - 50	34 - 72	12,4-163,8
J.S.	3	9,5	2,0 - 3,0	60 - 70	30 - 50	27 - 30	21,8-46,8
P.S.	3	3,5	3,8 - 4,4	50	20 - 30	30 - 57	32,8-51,5
W.S.	3	4,5	1,8 - 2,4	50 - 60	20 - 40	21 - 29	142-205
H.T.	3	42,5	1,8 - 2,7	30 - 60	5 - 30	30 - 40	37,4-62,4
H.Z.	4	6,7	3,2 - 4,2	50 - 60	10 - 30	26 - 31	17,2-90,5
R.H.	3	5,5	2,5 - 3,5	40 - 60	20 - 50	27 - 28	62,4-137,3
J.S.	3	-	2,2 - 4,0	50	20 - 30	21 - 26	11,9-41,0
D.N.	5	3,8	3,2 - 4,0	50 - 60	20 - 40	-	34,8-89,0
D.P.	3	4,5	1,9 - 3,6	20 - 60	0 - 40	18 - 30	4,9-17,1
J.T.	3	4	3,2 - 4,9	30 - 50	0 - 30	50 - 78	4,7-9,4
R.W.	3	7	6,9 - 7,2	50	20 - 30	39 - 50	25,0-49,6

Kleiner als 20 Mio/ml :	Rang 0
20 - 59 Mio/ml :	Rang 1
größer als 60 Mio/ml :	Rang 2

Dann ordneten sie das erste untersuchte Ejakulat eines Patienten einem der Bereiche zu.

Hierbei stellten sie fest, daß 90 % aller Spermaproben, die nachfolgend produziert wurden, in ihrer Rangstufe verblieben. Allgemein formulieren MacLeod und Gold die Tendenz, daß ein Mann, der bereits ein erstes Ejakulat mit der höchsten Rangstufe bezüglich Dichte und Motilität produziert hat, nur mit geringer Wahrscheinlichkeit nachfolgende Spermaproben produziert, die der niedrigeren Rangstufe zuzuordnen sind.

Umgekehrt wird ein Patient mit einem Ejakulat der niedrigsten Rangstufe nur selten in darauf abgelieferten Spermaproben einen höheren Qualitätsbereich erzielen.

Hingegen kann ein Mann mit einem Ejakulat der Zwischenstufe Rang 1) danach in je 25 % der Fälle Sperma der höheren oder niedrigeren Rangstufe produzieren.

Gleiche Untersuchungen bezüglich der Motilität ergaben ein ähnliches Bild mit allerdings noch ausgeprägteren Fluktuationen.

Für ähnliche Untersuchungen an dem vorliegenden Patienten-gut der Münchener Kryospermabank ist die Zahl der zur Verfügung stehenden Daten zu klein.

Die Spermatozoendichten zeigen jedoch, daß bei einigen Patienten (G. B., M. F., T. S., H. Z., J. S.) die Werte vom pathologischen bis zum normalen Befund reichen.

8. Fertilitätscharakteristika: Die Bewertung der männlichen Fruchtbarkeit anhand der Spermaparameter

Die Richtwerte für Spermaparameter, die eine Zuordnung eines Patienten als infertil, subfertil oder fertil gestatten, sind fließend (28, 88, 96).

Es kann nur eine Aussage über die empirische Wahrscheinlichkeit gemacht werden, mit Sperma bestimmter Qualitäten eine Schwangerschaft zu erzielen.

Gerade jene Zuordnung ist aber neben der Gefrierfähigkeit maßgeblich für die Entscheidung für die Anlage eines Spermadepots.

Schill und Dasilva (98) untersuchten die Ejakulate von 161 Männern, deren Frauen nach kinderloser Ehe schließlich schwanger wurden.

Alle Ejakulate waren in einer Zeitspanne von $\pm$ 10 Wochen um den Tag der Konzeption in der Dermatologischen Klinik ausgewertet worden.

Sie zeigten, daß Schwangerschaften auch mit pathologisch eingestuftem Sperma möglich sind.

So wiesen 16 % aller Spermaproben eine Dichte von 1 bis 10 Millionen Spermatozoen pro ml auf.

Die Globalmotilität betrug in 5 % der Fälle weniger als 30 %. 13 % der untersuchten Ejakulate zeigten überhaupt keine Progressivmotilität.

Schill betont die Bedeutung der Globalmotilität, der absoluten Zahl beweglicher Zellen im Ejakulat und des Pro-

zentsatzes morphologisch normal konfigurierter Spermatozoen für die Beurteilung der männlichen Fertilität.

Für die einzelnen Spermaparameter legen die Autoren niedrigere Grenzwerte fest (siehe Tabelle 14).

Ähnliche Ergebnisse werden auch in anderen Arbeiten diskutiert.

Freischem et al. (35) registrierte bei Vätern Spermatozoenzahlen unter 10, bzw. 5 Mio/ml.

Rehan et al. (87) ermittelt in Ejakulaten nachgewiesen fruchtbarer Männer Spermatozoendichten unter 10 Mio/ml und Motilitäten unter 20 %.

Gute Spermaqualität erhöht die Chancen der Konzeption.

Wie Tabelle 14 zeigt, sind die Grenzwerte im Laufe der Jahre immer niedriger angesetzt worden.

Das führte dazu, daß die WHO 1980 für die Spermaparameter die Festlegung neuer Normbereiche vorbereitete (138). Die festgelegten Werte bedeuten keine absolute Grenze, unterhalb derer keine Schwangerschaft mehr möglich ist.

Zur Verdeutlichung einige Beispiele aus der Literatur:

Bostofte et al. (18) führten eine Befragung von 785 Männern durch, die sich 20 Jahre zuvor einer Untersuchung ihrer Spermawerte unterzogen hatten.

Sie stellten eine signifikante Korrelation zwischen Spermatozoendichte und Anzahl lebender Kinder fest und betrachten eine Spermatozoendichte von 5 Mio/ml als Grenzwert zwischen Fertilität und Infertilität.

Trotzdem beträgt die Schwangerschaftsrate von Frauen, deren Männer Spermatozoendichten unter 5 Mio/ml aufweisen, 22,6 %. Freischem et al. (35) konnten bei 53 von 100 Vätern Ejakulatbefunde mit Spermatozoendichten unter 20 Mio/ml, einer Motilität kleiner als 60 % und weniger als 50 % normal geformter Spermatozoen nachweisen.

Selbst bei Spermatozoenzahlen unter einer Mio/ml sind Schwangerschaften noch möglich (7).

Smith et al. (117) stellen an ihrem Patientengut fertiler Männer fest, daß bei Spermatozoenkonzentrationen unter 5 Mio/ml die Konzeptionsrate 42 % betrug.

Tabelle 14

Festlegung der Normwerte des Spermas durch verschiedene Autoren

MacLeod, Gold, 1951 (63, 64)	Motilität:	40 %
	Spermatozoendichte:	20 Mio/ml
	Totale Spermatozoenzahl:	50 Mio/Ejakulat
	Absolute Anzahl beweglicher Spermatozoen:	20 Mio/Ejakulat
	Morphologisch normale Zellen:	50 %
Schirren, 1975 (101)	Motilität	40 %
	Spermatozoendichte:	25 Mio/ml
	Morphologisch normale Zellen:	40 %
Zuckerman et al., 1977 (145)	Spermatozoendichte:	10 Mio/ml
	Totale Spermatozoenzahl:	25 Mio/Ejakulat
Bostofte et al., 1982 (18, 19)	Spermatozoendichte:	5 Mio/ml
	Morphologisch normale Zellen:	40 %
Schill et al., 1983 (98)	Motilität:	40 %
	Spermatozoendichte:	10 Mio/ml
	Totale Spermatozoenzahl:	20 Mio/Ejakulat
	Absolute Anzahl beweglicher Spermatozoen:	10 Mio/ml
	Morphologisch normale Zellen:	50 %
	Seminalplasmafruktose:	1 mg/ml
	Ejakulatvolumen:	2 ml

Tabelle 15

Mittelwerte der Spermaparameter fertiler Männer

Autoren	Volumen in ml	Spermatozoendichte in Mill./ ml	Motilität in %	Morphologisch normale Zellen in %	Patientenzahl
MacLeod (63, 64) 1951	3,4	107	58	80	1000
Page, Houldin (77) 1951	-	82	54	88	129
Nelson, Bunge (75) 1974	2,83	48	-	74	386
Rehan, Sobrero (87) 1975	3,2	79	65	-	1300
Sobrero, Rehan (118) 1975	3,3	81	63	73	100
Smith et al. (117) 1977	-	58,2	-	-	81
Bahamondes et al. (6) 1979	3,08	67,6	66	65,8	185
Freischem et al. (35) 1982	4,0	80,8	65	58	100
Schill et al. (98) 1983	4,7	42	49	64	161

In Tabelle 16 sind die Spermaparameter der 57 Hodentumorpatienten zusammengefaßt, die sich zwischen 1974 und 1983 an die Münchener Kryospermabank wandten.

Als Bezugswert für die Beurteilung der Fertilität sind die von Schill und Dasilva (98) erarbeiteten Richtlinien gewählt worden.

Die Tabelle zeigt, daß 10,6 % der Ejakulate von Hodentumorpatienten ein Ejakulatvolumen unter 2 ml, 18,3 % eine Motilität unter 40 %, 19,6 % eine Dichte unter 10 Mio/ml, 11,8 % eine Gesamtspermatozoenzahl unter 20 Mio/ml, 17,2 % einen Anteil morphologisch normaler Zellen unter 50 % und 6 % einen Fruktosegehalt unter 1 mg/ml aufweisen.

Tabelle 16

Spermaparameter von 57 Hodentumorpatienten

Abkürzungen: MW : Mittelwert
SA : Standardabweichung
Spa.w.: Spannweite

<u>Volumen in ml</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	114
	MW:	3,56
	SA:	1,64
	Spa.w.	1,0 - 10,8
	Volumen unter 2 ml in % der Fälle	10,5 %
<u>Globalmotilität in %</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	116
	MW:	46,33 %
	SA:	13,97
	Spa.w.	0 - 90
	Motilität unter 40 % in % der Fälle	18,1 %

<u>Progressivmotilität in %</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	116
	MW:	19,91 %
	SA:	15,09
	Spa.w.	0 - 90
<u>Spermatozoen- dichte in Mio/ml</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	113
	MW:	38,1
	SA:	38,63
	Spa.w.	2,5 - 205
	Dichte unter 10 Mio/ml in % der Fälle	20,4 %
<u>Gesamtspermatozoen- zahl in Mio/Ejakulat</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	111
	MW:	130,95
	SA:	131,91
	Spa.w.	4,9 - 742,2
	Gesamtspermatozoen- zahl unter 20 Mio/Eja- kulate in % der Fälle	10,8 %
<u>Morphologisch normale Zellen in %</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	94
	MW:	63,01
	SA:	14,98
	Spa.w.	17 - 85
	Anteil morphologisch normaler Zellen klei- ner als 50 % in % der Fälle	17 %
<u>Fruktose in mg/ml</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	84
	MW:	2,97
	SA:	1,31
	Spa.w.	0,63 - 5,8
	Fruktose unter 1 mg/ml in % der Fälle:	6 %
<u>Eosintest in %</u>	Verwertbare Anzahl der Ejakulate:	94
	MW:	39,13
	SA:	14,17
	Spa.w.	12 - 81

9. Diskussion

9.1 Indikationen für Anlage eines Kryospermadepots

Schill (93) beschäftigte sich 1972 in einer Übersichtsarbeit mit der Zukunft der Kryospermakonservierung in Spermbanken und sagte diesem Forschungsbereich eine rasche Entwicklung seiner praktischen Anwendung voraus.

Abbildung 3 bestätigt diese Aussage retrospektiv.

Sie stellt die Entwicklung der Inanspruchnahme der Münchener Kryospermabank in den letzten zehn Jahren dar. Von 1978 bis 1983 hat sich die Zahl der Patienten, die ein Kryospermadepot anlegen lassen wollten, mehr als verdreifacht.

In dem Zeitraum zwischen 1974 und 1983 haben sich insgesamt 98 Patienten an die Münchener Kryospermabank gewandt.

57 (58,2 %) befürchten Fertilitätsverlust aufgrund der Weiterbehandlung eines Hodentumors.

41 (41,8 %) Patienten wollen ein Kryospermadepot aus verschiedenen anderen Indikationen.

Von den 57 Hodentumorpatienten konnte bei 34 Männern (= 59,6 %) ein Kryospermadepot angelegt werden.

Von den 41 Patienten mit anderen Indikationen ist bei 18 Männern (= 43,9 %) Sperma kryokonserviert worden.

Insgesamt konnten demnach von 53,1 % der 98 Männer Ejakulate als Kryospermadepots angelegt werden.

Die Indikation für die Einrichtung der Kryospermadepots war in den meisten Fällen "Fertility Insurance". Die meisten Männer (40 = 76,9 %), von denen Ejakulate kryokonserviert

wurden, litten an malignen Erkrankungen, deren Behandlung mit drohendem Fertilitätsverlust verbunden ist.

In der Münchener Kryospermabank wurden nur Ejakulate deponiert, die für eine spätere homologe Insemination verwendet werden sollen.

Aus Kapazitätsgründen wurde die Lagerung des Spermas von Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen, nur in sehr begrenztem Umfang zugelassen: Von 1974 bis 1983 wurden nur von vier Männern vor Vasektomie Ejakulate kryokonserviert. Von 46 (= 46,9 %) der 98 Männer, die sich an die Münchener Kryospermabank wandten, wurden keine Kryospermadepots angelegt. Auch bei ihnen überwiegen jene Patienten mit malignen Erkrankungen:

Hodentumoren	: 23
Hodgkin-Lymphome	: 6
Non-Hodgkin-Lymphom	: 1
Vorgesehene zytostatische Behandlung eines Malignen Melanoms	: 1
Behandlung einer nicht näher beschriebenen Tumorerkrankung	: 1
Bevorstehende Prostataoperationen	: 2
Alloplastische Spermatozele	: 1
Bevorstehende Operation eines Hypophysenadenoms mit Akromegalie und Potenzstörungen	: 1
Bevorstehende Behandlung mit Endoxan bei chronisch nephrotischem Syndrom und Glomerulonephritis	: 1
Primäre Ehezunfähigkeit	: 1
Vasektomie	: 5
Indikation unbekannt	: 3

In der vorliegenden Arbeit sind besonders die Ejakulate von Hodentumorpatienten berücksichtigt worden.

Ihnen droht Fertilitätsverlust durch die Weiterbehandlung der Tumorerkrankung nach halbseitiger Orchiektomie.

Retroperitoneale Lymphadenektomie, Zytostatika und Bestrahlung können zur Schädigung des Hodengewebes, bzw. Verlust des Ejakulationsreflexes führen. Die Altersverteilung der Hodentumorpatienten (siehe Abschnitt 7.2) und die Anzahl der bereits vor der Erkrankung gezeugten Kinder (siehe Abschnitt 7.1) zeigen, daß die meisten Männer noch keine Familie gegründet haben.

Für sie ist es demnach trotz Fertilitätsverlust von großer Bedeutung, sich den Kinderwunsch zu einem späteren Zeitpunkt mit Hilfe des Kryospermadepts erfüllen zu können. Von einer gewissen Einschränkung ist dabei die Tatsache, daß eine Vererbung des Hodentumors auf die Nachkommenschaft zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die genauen Modalitäten sind jedoch noch völlig unbekannt, da sich erst in den letzten 10 bis 20 Jahren die Überlebenschancen der Hodentumorpatienten durch Fortschritte in der Behandlungspraxis erhöht haben. Die meisten Hodentumorpatienten hatten deshalb früher keine Kinder mehr zeugen können.

Die erhöhte Überlebensrate durch die moderne Tumorthherapie zusammen mit der Möglichkeit der Kryospermakonservierung wird in Zukunft aber immer mehr Männer befähigen, doch noch Kinder zu zeugen.

Gerade die männlichen Nachkommen dieser Patienten müssen daher besonders kontrolliert werden, um das Auftreten eines Hodentumors rechtzeitig zu erfassen.

9.2 Qualität der Spermiogramme von Hodentumorpatienten

Abschnitt 5.4 zeigt, daß Hodentumorpatienten über qualitativ schlechteres Sperma verfügen als der Durchschnitt fertiler Männer.

Die Auswertung der Spermiogramme der 57 Hodentumorpatienten, die sich an die Münchener Kryospermabank gewandt haben, bestätigt das.

Die Motilität und Spermatozoendichte liegen unter den für fertile Männergruppen errechneten Mittelwerten (siehe Abschnitt 8). Ein Teil der Männer scheidet also von vornherein für eine Kryospermakonservierung aus, da ihre Ejakulate schon im Nativzustand, d. h. vor Gefrierfähigkeitsprüfung eine ungenügende Spermaqualität aufweisen.

Inwieweit bei jenen Männern mit reduzierter Spermaqualität Möglichkeiten der Verbesserung der Spermaparameter existieren, muß dahingestellt bleiben.

Eventuell kann bei Oligozoospermie und reduzierter Spermatozoenmotilität erwogen werden, ob Kallikreinzusätze zum Kryosperma oder das Einfrieren der ersten Fraktion des Split ejakulates Vorteile ergeben.

Split-Ejakulate sind bisher an der Münchener Kryospermabank nicht konserviert worden.

9.3 Minimalkriterien für die Anlage von Kryospermadepots

Tabelle 17 zeigt die zur Zeit gültigen Grenzwerte der Spermaparameter, die über die Anlage eines Kryospermadepots entscheiden.

Tabelle 17

Minimalkriterien zur Anlage von Spermadepots bei Tumorpatienten

<u>Auftaumotilität:</u>	10 % progressiv bewegliche Sp. Globalmotilität 30 %
<u>Spermatozoendichte:</u>	15 Mio/ml
<u>Morphologie:</u>	50 % normal konfig. Sp.

Die Zellmorphologie wurde in den ersten Jahren des Bestehens der Münchener Kryospermabank noch nicht berücksichtigt. Bei der Durchsicht der Spermiogramme der Hodentumorpatienten, von denen Ejakulate eingefroren wurden, zeigt es sich, daß die oben angegebenen Minimalkriterien nicht überall streng angewandt wurden.

Von 64 kryokonservierten Spermaproben, weisen 44 eine Auftaumotilität von 10 % progressiv beweglicher Spermatozoen und darüber auf. 20 Ejakulate haben nach dem Auftauen eine geringere oder überhaupt keine Progressivmotilität mehr. In denselben 64 kryokonservierten Ejakulaten betrug die Globalmotilität nach Kryokonservierung in 48 Fällen 30 % oder

mehr. 16 eingefrorene Spermaproben lagen unter dem Minimalwert von 30 %.

Von 66 kryokonservierten Ejakulaten der Hodentumorph Patienten, in denen die Spermatozoendichte festgestellt wurde, hatten neun Ejakulate eine Dichte unter 15 Mio/ml.

In fünf von 54 kryokonservierten Ejakulaten betrug der Anteil normal konfigurierter Spermatozoen unter 50 %.

Bei der Entscheidung zur Kryokonservierung eines Ejakulates war z. T. zwischen den einzelnen Minimalkriterien der Spermaparameter abgewogen worden.

So wurden auch Ejakulate eingefroren, bei denen zwar ein oder zwei der Spermaparameter nicht den festgelegten Minimal-kriterien entsprachen. Dafür wiesen aber die anderen Spermaparameter gute Werte auf.

Bei einigen Patienten spielten auch psychologische Gründe eine Rolle bei der Entscheidung zur Kryospermakonservierung. All diese Patienten werden auf die schlechten Fertilisationschancen des von ihnen eingefrorenen Spermas aufmerksam gemacht. Trotzdem waren im Rahmen eines "Good-will-Serive" Depots eingerichtet worden.

So bleibt wenigstens die Hoffnung auf eventuelle Erfüllung eines späteren Kinderwunsches bestehen.

In den Abschnitten 6.2 und 6.3 sind der Literatur entnommene Konzeptionschancen mit Kryosperma und Sperma reduzierter Qualität dargestellt worden.

Bei der AIH mit Kryosperma guter Qualität sind Konzeptionsraten bis über 50 % möglich (122).

Die unter Abschnitt 7 abgebildeten Graphiken der Spermaparameter zeigen jedoch, daß die Ejakulate von Hodentumorpatienten z. T. eine erheblich reduzierte Qualität haben.

Die Angaben über Konzeptionsraten nach AIH mit Sperma geringer Dichte schwanken von Autor zu Autor.

Bei Spermatozoendichten unter 10 Mio/ml werden Schwangerschaftsraten von 0 % (119), 2 % (92) und 5,8 % (90) mit Frischsperma erreicht.

Das beste Ergebnis veröffentlicht Barwin (8), der mit Kryosperma bei einer Spermatozoendichte unter 10 Mio/ml eine Konzeptionsrate von 38 % erzielt.

Bei Spermatozoendichten zwischen 10 und 20 Mio/ml wird in der Literatur von Konzeptionsraten berichtet, die für Frischsperma zwischen 0 % (119) und 9,3 % (92) liegen.

Auch in diesem Dichtebereich weist Barwin (8) mit Kryosperma und einer Konzeptionsrate von 66 % das mit Abstand beste Ergebnis auf.

Bei einer Spermatozoendichte von 20 bis 40 Mio/ml treten bei Sato et al. (92) nach AIH mit Frischsperma in 13,4 % der Fälle Schwangerschaften ein.

Andere Autoren erzielen bei verschiedenen Spermatozoendichten folgende Konzeptionsraten mit Frischsperma:

< 22 Mio/ml:	13,3 % (76)
< 40 Mio/ml:	23,5 % (121)
19 - 60 Mio/ml:	43,8 % (140)

Die der Literatur entnommenen Daten zeigen, daß auch Sperma mit geringer Dichte eine Chance besitzt, eine Schwangerschaft einzuleiten.

Bei den oben genannten Konzeptionsraten handelt es sich um solche, die mit Frischsperma erreicht worden sind. Da Sperma mit reduzierter Qualität den Gefrier-Auftau-Vorgang schlechter übersteht als Sperma guter Qualität (110), müssen die mit Kryosperma gleicher Dichte erreichbaren Konzeptionsraten noch niedriger angesetzt werden.

Erheblich bessere Konzeptionsraten lassen sich mit Split-Ejakulaten erzielen.

Hier können selbst bei Spermatozoendichten unter 20 Mio/ml Schwangerschaften nach einer AIH in über 20 % der Fälle eintreten (92).

Als Minimalkriterien für die Globalmotilität nach dem Auftauen werden mindestens 30 % verlangt.

Dieser Wert steht in Einklang mit der Beobachtung von Schill und Dasilva (98), daß bei über 30 % Globalmotilität die Anzahl der Konzeptionen beträchtlich ansteigt. Wenn auch Glezerman (39) feststellt, daß eine AIH mit Sperma, das eine Asthenozoospermie aufweist, nur geringe Chancen auf Erfolg hat, so zeigen die Ergebnisse von Steinberger und Smith (122), daß Konzeptionen mit Kryosperma bei Auftaumotilitäten von 20 bis 30 % möglich sind, wobei allerdings die Spermatozoendichten mit mehr als 100 Mio/ml sehr hoch lagen.

Die mittlere Spermatozoendichte der 57 Hodentumorpatienten, die sich an die Münchener Kryospermabank wandten, beträgt dagegen 38,1 Mio/ml.

Die der Literatur entnommenen Konzeptionschancen mit Sperma schlechter Qualität zeigen, daß es für die Minimalkriterien zur Anlage eines Kryospermadepots ebensowenig absolute Grenzen geben kann wie für die Bestimmung von Fertilitätscharakteristika (siehe Abschnitt 8).

Solange mit Ejakulaten schlechter Qualität eine auch nur geringe Chance besteht, nach AIH eine Schwangerschaft einzuleiten, bedeutet das für den Patienten, der auf andere Weise keine Kinder mehr zeugen könnte, eine Chance, die in jedem Fall wahrgenommen werden sollte. Aus diesem Grunde sind die in Tabelle 17 dargestellten Minimalkriterien sehr niedrig angesetzt worden. Strengere Minimalkriterien für eine Kryospermakonservierung, die bei einer späteren instrumentellen Insemination größere Erfolgsquoten ergäben, sind folgende:

Gesamtmotilität nach dem Auftauen:	≥ 40 %
Progressive Motilität nach dem Auftauen:	≥ 20 %
Spermatozoendichte:	≥ 20 Mio/ml
Anteil normal konfigurierter Samenzellen:	≥ 50 %

Da jedoch auch mit Sperma wesentlich schlechterer Qualität vereinzelt Konzeptionen nach instrumenteller Insemination erreichbar sind, gelten in der Praxis geringere Grenzwerte,

die z. T. auch unter den in Tabelle 17 festgelegten Minimal-
kriterien liegen.

Es ist zudem denkbar, daß durch neue Inseminationstechniken
die Ansprüche an die Qualität des Spermas in Zukunft noch
geringer werden als gegenwärtig.

Schill und Trotnow (99) berichten über eine erfolgreiche In-
Vitro-Fertilisation mit von einem Hodentumorpatienten kryo-
konservierten Sperma.

Sie weisen darauf hin, daß die Schwangerschaft mit weniger
als 10000 progressiv beweglicher Spermatozoen im IVF-Ansatz
eingeleitet worden sei.

Die absolute Anzahl progressiv beweglicher Spermatozoen in
den kryokonservierten Kunststoffröhrchen betrug weniger als
1 Million Spermatozoen pro Minitüb.

Bei Anwendung der IVF verringern sich demnach nach Meinung
der Autoren auch die Minimalkriterien für die Anlage eines
Spermadepots.

Die IVF könnte bei Sperma schlechter Qualität dort noch zu
Schwangerschaften führen, wo eine instrumentelle Insemina-
tion kaum Chancen auf Konzeption hat.

Das setzt aber eine vorteilhaftere Vorbereitung des Sper-
mas für eine In-Vitro-Fertilisation voraus.

Wenn nämlich für 10000 progressiv bewegliche Spermatozoen
im IVF-Ansatz eine absolute Zahl von 1 Million beweglicher
Samenzellen in einem kryokonservierten Kunststoffröhrchen
notwendig ist, dann bedeutet das als Minimalkriterien für
das Sperma:

Spermatozoendichte:	60 Mio/ml
Progressive Motilität nach dem Auftauen:	10 %

Bei einem Mischungsverhältnis Sperma/Kryoprotektivum von 2 : 1 enthält dann ein Kunststoffröhrchen nach dem Auftauen etwas mehr als eine Million progressiv beweglicher Spermatozoen.

Für 64 von Hodentumorpatienten kryokonservierten Ejakulaten läßt sich leicht errechnen, wie groß die absolute Zahl progressiv beweglicher Spermatozoen in einem Kunststoffröhrchen nach dem Auftauen ist.

Von 25 Ejakulaten konnten Kunststoffröhrchen eingefroren werden, die nach dem Gefrier-Auftau-Vorgang noch ca. eine Million oder mehr progressiv beweglicher Samenzellen enthielten.

9.4 Verwendung des kryokonservierten Spermas

Unter Abschnitt 6.5 und 6.6 wird dargestellt, von wieviel Patienten bisher kryokonserviertes Sperma für Inseminationszwecke verwendet wurde.

Dies war bei insgesamt acht Patienten, davon fünf Hodentumorpatienten, der Fall.

Nach mit dem Kryosperma durchgeführten instrumentellen Inseminationen ist bisher, d. h. bis Dezember 1983 kein Erfolg eingetreten.

Von einer Schwangerschaft kann nach In-Vitro-Fertilisation mit Kryosperma eines Hodentumorpatienten berichtet werden. 57 Patienten, von denen man Kryosperma anlegte, stehen also acht Patienten gegenüber, deren Ejakulate für Inseminationen den Depots entnommen wurden.

Dieses Verhältnis und die geringe Erfolgsrate erscheinen zunächst ungünstig.

Wahrscheinlich wird sich aber in den nächsten Jahren die Anzahl der Patienten, die von ihrem Kryospermadepot Gebrauch machen wollen, erhöhen.

Abbildung 3 zeigt, daß die meisten Kryospermadepots erst in den letzten fünf Jahren seit 1978 angelegt worden sind.

Diese Patienten werden in den kommenden Jahren das Alter erreichen, in dem sie die Gründung einer Familie anstreben.

Dann können repräsentative Angaben über den Erfolg der mit Kryosperma durchgeführten Inseminationen gemacht werden.

Die Inseminationserfolge hängen aber auch stark ab von den Gynäkologen, die die Insemination durchführen.

An ihre Sorgfalt und Kenntnis müssen hohe Anforderungen gestellt werden.

10. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Erfahrungen der Kryospermabank an der Dermatologischen Universitätsklinik München in dem Zeitraum zwischen 1974 und 1983 zusammenzufassen.

Es wird dabei insbesondere auf folgende Probleme eingegangen:

- 1) Anzahl der Patienten, die auf die Gefrierfähigkeit ihres Spermas hin untersucht wurden.
- 2) Indikationen zur Anlage von Kryospermadepots, Anzahl und Lagerungsdauer der Kryospermadepots.
- 3) Wie sahen die Spermaparameter der Hodentumorphpatienten aus?
- 4) Minimalkriterien für die Anlage von Kryospermadepots.
- 5) Inseminationserfolge mit kryokonservierten Ejakulaten.

Zu 1)

In dem Zeitraum zwischen 1974 und 1983 wandten sich 98 Patienten mit der Frage der Spermakonservierung an die Kryospermabank der Dermatologischen Universitätsklinik München. Die Inanspruchnahme der Kryospermabank hat besonders in den Jahren seit 1978 stark zugenommen.

Zu 2)

Die Indikation für Anlage von Kryospermakonserven war fast ausschließlich "Fertility Insurance", d. h. bei drohendem Fertilitätsverlust sollten durch das Einfrieren des Spermas

spätere instrumentelle Befruchtungen ermöglicht werden. Es überwiegen Patienten mit malignem Tumor.

Von den 98 Männern, die sich an die Kryospermabank wandten, konnten bei 52 Männern Kryospermadepots angelegt werden.

Folgende Indikationen lagen vor:

Hodentumoren	: 34
Behandlung anderer Krankheiten, bei denen Fertilitätsverlust droht	: 10
Homologe Insemination bei räumlicher Trennung der Partner	: 3
Vor Vasektomie	: 4
Ungeklärte Ehesterilität	: 1
	52

Von diesen 52 Männern konnten insgesamt 1184 Spermakonserven eingefroren werden.

Die Lagerungsdauer betrug zum Zeitpunkt 31.12.1983 zwischen 1 und 101 Monaten.

Zu 3)

Für Hodentumorpatienten ist die Kryokonservierung besonders wichtig, da sie bei Auftreten der Krankheit noch sehr jung sind ($26,3 \text{ Jahre} \pm 5,5$). In dem Zeitraum zwischen 1974 und 1983 wandten sich insgesamt 57 Hodentumorpatienten an die Kryospermabank. Von 34 Männern konnten Kryospermadepots angelegt werden.

In der Regel wurde das Kryosperma nach erfolgter halbseitiger Orchiektomie, aber noch vor Weiterbehandlung mit Zytostatika, Bestrahlung oder retroperitonealer Lymphadenektomie eingelagert.

Die nachfolgende Zusammenstellung zeigt, daß die Ejakulatqualität der Hodentumorpatienten unter dem Durchschnitt fertiler Männer liegt.

Befund der Spermioogramme von 56 Hodentumorpatienten, die sich an die Münchener Kryospermabank wandten

Befund	Anzahl der Patienten	Prozent
Normozoospermie	16	28,5 %
Asthenozoospermie	15	26,8 %
Oligoasthenoteratozoospermie	6	10,7 %
Oligoasthenozoospermie	14	25,0 %
Teratozoospermie	2	3,6 %
Oligozoospermie	1	1,8 %
Oligoteratozoospermie	1	1,8 %
Asthenoteratozoospermie	1	1,8 %
	56	100,0 %

Zu 4)

Die Minimalkriterien für die Anlage eines Kryospermadepts bei Tumorpatienten sind fließend. Folgende Kriterien gelten zur Zeit:

<u>Auftaumotilität:</u>	10 % progressiv bewegliche Sp. Globalmotilität 30 %
<u>Spermatozoendichte:</u>	15 Mio/ml
<u>Morphologie:</u>	50 % normal konfig. Sp.

Zu 5)

Bisher wurde das Kryosperma von acht Patienten (fünf Hodentumorpatienten und drei Patienten mit anderen Indikationen) für instrumentelle Inseminationsversuche ohne Erfolg verwendet. Zu einer Schwangerschaft führte bei einem Hodentumorpatienten eine In-Vitro-Fertilisation mit Kryosperma. Leider kam es zur doppelseitigen Tubengravidität, so daß die Schwangerschaft unterbrochen werden mußte.

11. Literatur

1. Ackerman, D. R.: The effect of cooling and freezing on the aerobic and anaerobic lactic acid production of human semen. Fertil. Steril. 19 (1968) 123 - 128
2. Ackerman, D.R. and Sod-Moriah, U.A.: DNA content of human spermatozoa after storage at low temperatures. J. Reprod. Fertil. 17 (1968) 1 - 7
3. Ackerman, D.R.: Hyaluronidase in human semen and sperm suspensions subjected to temperature shock and to freezing. J. Reprod. Fertil. 23 (1970) 521 - 523
4. Ackerman, D.R.: Variation due to freezing in the citric acid content of human semen. Fertil. Steril. 22 (1972) 58 - 60
5. Arcadi, J.A.: Testicular neoplasms in father and son. J. Urol. 110 (1973) 306
6. Bahamondes, L., Abdelmassih, R., Dachs, J.N.: Survey of 185 sperm analyses of fertile men in an infertility service. Int. J. Androl. 2 (1979) 526 - 533
7. Barfield, A., Melo, J. et al.: Pregnancies associated with sperm concentrations below 10 million/ml in clinical studies of a potential mal contraceptive method, monthly depot medroxyprogesterone acetate and testosterone esters. Contraception 20 (1979) 121 - 127

8. Barwin, B.N.: Intrauterine insemination of husbands semen. J. Reprod. Fertil. 36 (1974) 101 - 106
9. Beck, W.W.: Artificial insemination and semen preservation. Clin. Obstet. Gynecol. 17 (1974) 115 - 125
10. Beck, W.W., Silverstein, I.: Variable motility recovery of spermatozoa following freeze preservation. Fertil. Steril. 26 (1975) 863 - 867
11. Behrman, S.J., Sawada, Y.: Heterologous and homologous inseminations with human semen frozen and stored in a liquid nitrogen refrigerator. Fertil. Steril. 17 (1966) 457 - 466
12. Behrman, S.J.: Techniques of artificial insemination. Aus: Progress in infertility, First edition, Edited by Behrman, S.J., Kistner, R.W. Boston, Little, Brown and CO. (1968) 717 - 730
13. Behrman, S.J., Ackerman, D.R.: Freeze preservation of human sperm. Amer. J. Obstet. Gynec. 103 (1969) 654 - 664
14. Behrman, S.J.: Preservation of human sperm by liquid nitrogen vapor freezing. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G. and Price, W. S. New York, London, Plenum Press (1980) 10 - 16

15. Belaisch, J., Kremer, J., Steeno, O., Paulson, J.:
Insemination techniques. Aus: Homologous Artificial
Insemination (AIH). Edited by Audebert, A., Hafez,
E.S.E. Martius, Nijhoff Publishers The Hague/Boston/
London (1980) 186 - 197
16. Beltrami, C.A., Luppi, L.A. 1968 cited by Simpson, J.L.,
Photopulos, G.: Hereditary aspects of ovarian and testi-
cular neoplasia. Birth Defects: Original Article Series
(1976) 12 51 - 60
17. Bergman, S., Howard, S., Sanger, W.: Practical aspects
of banking patient's semen for future artificial inse-
mination. Urology 13 (1979) 408 - 411
18. Bostofte, E., Serup, J., Rebbe, H.: Relation between
sperm count and semen volumen, and pregnancies obtained
during a twenty-year follow-up period. Int. J. Androl.
5 (1982) 267 - 275
19. Bostofte, E., Serup, J., Rebbe, H.: Relation between
morphologically abnormal spermatozoa and pregnancies
obtained during a twenty-year follow-up period. Int.
J. Androl. 5 (1982) 379 - 386
20. Boström, K., Rubin, S.-O.: Destruction of spermatozoa
in freeze-thawing of human semen. Scand. J. urol.
nephrol. 7 (1973) 120 - 122

21. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatologie und Venerologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984) 969
22. Brehmer, B., Hossfeld, D.K., Kersting, D.: Kombinierte operative und zytostatische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen (...) Hodentumoren. Urologe A 16 (1977) 331 - 333
23. Bunge, R.G., Keettel, W.C., Sherman, J.K.: Clinical use of frozen semen: report of 4 cases. Fertil. Steril. 5 (1954) 520 - 529
24. Carlborg, L.: Some problems involved in freezing and insemination with human sperm. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G. and Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 23 - 27
25. Champlin, H.W.: Similar tumors of testis occurring in identical twins. J.A.M.A. 95 (1930) 96 - 97
26. Cohen, J., Fari, A., Finegold, W.J., Propping, S., Taymor, M.L.: The split ejaculate Aus: Homologous artificial insemination (AIH), Edited by Emperaire, J.C., Audebert, A., Hafez, E.S.E., Martius Nijhoff Publishers, The Hague/Boston/London (1980) 113 - 119

27. Czyba, J.C., Pinatel, M.C., Guerin, J.F.: Preservation and storage of human sperm. Acta med. pol. 19 (1978) 133 - 146
28. Czyba, J.C.: Homologous or Heterologous Artificial insemination in oligozoospermia? Aus: Oligozoospermia: Recent progress in andrology Edited by Frajese, G. et al. Raven Press, New York (1981) 451 - 453
29. David, G., Czyglik, F.: Limits of long term semen cryopreservation. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G. and Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 179 - 181
30. Dixon, R.E., Buttram, V.C., Schum, C.W.: Artificial insemination using homologous semen. Fertil. Steril. 27 (1976) 647 - 654
31. Domrich, H.: Über Leistenhodenca. bei Zwillingen. Arch. f. Klin. Chir. 197 (1940) 848 - 851
32. Eibach, E., Voss, A.C., Junker, A.: Die Hodentumoren aus strahlentherapeutischer Sicht. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 2003 - 2007
33. Fetterly, J.C.: Malignant tumors in father and son. Can. med. Assoc. J. 113 (1975) 92

34. Fjallbrant, B., Ackerman, D.R.: Cervical mucus penetration in vivo by fresh and frozen preserved human semen specimens. J. Reprod. Fertil. 20 (1969) 515 - 517
35. Freischem, C.W., Goldmann, D.B., Hanker, J.P., Schneider, H.P.G., Nieschlag, E.: Charakteristika der Fertilität des Mannes. Dtsch. med. Wschr. 107 (1982) 486 - 491
36. Friberg, J., Nilsson, O.: Motility and morphology of human sperms after freezing in liquid nitrogen. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G. and Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 17 - 22
37. Gawande, A.S.: Histologically similar testicular neoplasms occurring in brothers. J. urol. 123 (1980) 963 - 964
38. Glander, H.J., Haunstein, U.F.: Ergebnisse der artefiziellen Insemination von Kryosperma als Form der Sterilitätstherapie. Dermatol. Monatsschrift 165 (1979) 741 - 746
39. Glezerman, M.: Artificial Homologous Insemination Aus: Treatment of male infertility. Edited by Bain, J., Schill, W.B., Schwarzstein, L. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982) 295 - 311
40. Gosh, P., Jacobs, H., Rattner, W.H.: Testicular neoplasms in siblings. Urology 7 (1976) 212 - 213

41. Guerin, J.F., Menezo, Y., Czyba, J.C.: Modification of the dehydrogenase activities of human sperm after freezing in liquid nitrogen. *Cryobiology* 16 (1979) 443 - 447

42. Gulley, R.M., Kowalski, R., Neuhoﬀ, C.F.: Familial occurrence of testicular neoplasms: a case report. *J. urol.* 112 (1974) 620 - 622

43. Habermann, P.G., Kniewald, T., Trotnow, S.: Die extra-korporale Befruchtung. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 547 - 552

44. Harrison, R.F., Sheppard, B.: A comparative study in methods of cryoprotection for human semen. *Cryobiology* 17 (1980) 25 - 32

45. Herrlinger, A., Körner, F., Jonas, D.: Störungen der Fertilität bei Behandlung maligner Hodentumoren. *Act. Urologie* 8 (1977) 135 - 139

46. Hoagland, H., Pincus, G.: Revival of mammalian sperm after immersion in liquid nitrogen. *J. Gen. Physiol.* 25 (1941) 337 - 344

47. Hünlich, T., Kniewald, T., Trotnow, S.: Indikation und Grenzen der In-Vitro-Fertilisation. *gynäkol. praxis* 8 (1984) 251 - 265

48. Hutter, A.M., Lynch, J.J., Schnider, B.I.: Malignant testicular tumors in brothers: a case report. J. A. M. A. 199 (1967) 1009 - 1010
49. Iizuka, R., Sawada, Y.: Successful insemination with frozen human semen. Jap. J. Fertil. Steril. 3 (1958) 1
50. Iizuka, R., Sawada, Y., Koi, H.: Medical analyses and sociological side lights of heterologous artificial insemination. Jap. J. Fertil. Steril. 13 (1968) 79
51. Jahnel, F.: Über die Widerstandsfähigkeit von menschlichen Spermatozoen gegenüber starker Kälte. Klin. Wschr. 17 (1938) 1273 - 1274
52. Kademian, M.T., Caldwell, W.L.: Testicular seminoma: a case report of 2 brothers with seminoma and a review of the literature of testicular malignancies occurring in closely related family members. J. urol. 116 (1976) 380 - 381
53. Kaden, R.: Kryosperma-Depotanlage als Fertilitätsprophylaxe. Z. Allg. Med. 58 (1982) 457 - 461
54. Klepp, O., Host, H., Klepp, R., Lien, H., Tausjo, J.: Mitromycin ved avanserte maligne testictumores. Tidsskr. Nov. Laegeforen. 1 (1975) 23 - 28

55. Kubelka, J., Sarkar, N.N., Belitsky, P.: Familial occurrence of testicular neoplasia: case report of testicular seminoma in father and son. J. urol. 130 (1983) 140 - 141
56. Kuber, W., Maier, U., Lunglmayr, G.: Andrologische Aspekte bei Patienten mit germinalem malignen Hodentumor. Ver. Ber. dt. Ges. Urol. 30. Tagung (1978), Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1979) 133 - 135
57. Kuber, W., Lunglmayr, G., Seitz, W., Grauthoff, H., Weißbach, L.: Fertilität bei Patienten mit Seminom des Hodens. Urologe A 19 (1980) 272 - 275
58. Lapes, M., Iozzi, L., Ziegenfus, W.D., Antoniades, K., Vivaqua, R.: Familial testicular cancer in a father and son. Cancer 39 (1977) 2317 - 2320
59. Lauritzen, C.: Inseminationstechnik und ethische Fragen. Münch. med. Wschr. 123 (1981) 833 - 836
60. Levey S., Grabstald, H.: Synchronous testicular tumors in identical twins. Urology 6 (1975) 754 - 758
61. Lownes, J.B., Leberman, P.: Tumors of the testis in brothers. Urol. & Cutan. Rev. 43 (1939) 205 - 206
62. MacLeod, J., Hotchkiss, R.S.: The distribution of spermatozoa and of certain chemical constituents in human ejaculate. J. urol. 48 (1942) 225 - 229

63. MacLeod, J.: Semen quality in one thousand men of known fertility and in eight hundred cases of infertile marriage. *Fertil. Steril.* 2 (1951) 115 - 137
64. MacLeod, J., Gold, R.Z.: The male factor in fertility and infertility. *Fertil. Steril.* 2 (1951) 187 - 204
65. MacLeod, J., Gold, R.Z.: The male factor in fertility and infertility. *Fertil. Steril.* 7 (1956) 387 - 410
66. Madduri, S.D.: Familial occurrence of testicular neoplasms. *Urology* 13 (1979) 67 - 69
67. Mahadevan, M.M., Trounson, A.O., Leeton, J.F.: Successful use of human semen cryobanking for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 40 (1983) 340 - 343
68. Mettler, L.: In-vitro-Fertilisierung. Embryo-Transfer Teil I: Gegenwärtiger Stand. Aus: Die Sterilität. Hrg. Zander, J., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1983) 102 - 112
69. Mickan, H.: Die artifizielle Insemination. Aus: Die Sterilität. Hrg. Zander, J., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1983) 139 - 146
70. Mikulicek, I., Mikulastik, J., Sobotka, P.: Malignant testicular tumore in three brothers. *Int. Urol. Nephrol.* 8 (1976) 309 - 312
71. Mostofi, F.K.: Testicular tumors. *Cancer* 32 (1973) 1186 - 1201

72. Musa, M.B.: Germ cell malignant tumors in father and son. Can. med. Assoc. J. 112 (1975) 1201 - 1202
73. Myers, G.H., Macpherson, B.R.: Histologically similar testicular neoplasms occurring in brothers. J. urol. 108 (1972) 757 - 759
74. Narayan, P., Lange, P.H., Fraley, E.E.: Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. J. urol. 127 (1982) 685 - 688
75. Nelson, C.M.K., Bunge, R.G.: Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. Fertil. Steril. 25 (1974) 503 - 507
76. Nunley, W.C., Kitchin, J.D., Thiajavajah, S.: Homologous insemination. Fertil. Steril. 30 (1978) 510 - 515
77. Page, E.W., Houlding, F.: The clinical interpretation of 1000 semen analyses among applicants for sterility studies. Fertil. Steril. 2 (1951) 140 - 149
78. Parkes, A.S.: Preservation of human spermatozoa at low temperatures. Brit. Med. J. 2 (1945) 212 - 213
79. Pedersen, H., Lebech, P.E.: Ultrastructural changes in the human spermatozoon after freezing for artificial insemination. Fertil. Steril. 22 (1971) 125 - 133

80. Perloff, W.H., Steinberger, E., Sherman, J.K.: Contraception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapor technic. *Fertil. Steril.* 15 (1964) 501 - 504
81. Peschel, R.E., Schiff, M., Knowlton, A.H.: Testicular tumors in 2 families. *J. Urol.* 125 (1981) 432 - 433
82. Peters, H.J.: Klassifikation und Diagnostik germinaler Hodentumoren. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) 966 - 968
83. Peulen, G.J.A., Marquardt, M.-D., Egghart, G.: Familiäres Vorkommen von germinativen Hodentumoren. *Urologe A* 19 (1980) 280 - 282
84. Polge, C., Smith, A.U., Parkes, A.S.: Revival of spermatozoa after Vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature, London* 164 (1949) 666
85. Raghavan, D., Jelihovsky, T., Fox, R.M.: Father-son testicular malignancy. Does genetic anticipation occur? *Cancer* 45 (1980) 1005 - 1009
86. Raven, R.W.: Tumors of the testis in two brothers. *Lancet* 2 (1934) 870 - 871
87. Rehan, N.E., Sobrero, A.J., Fertig, J.W.: The semen of fertile men: statistical analysis of 1300 men. *Fertil. Steril.* 26 (1975) 492 - 502
88. Rodermund, O.E., Gall, H.: Diagnostische Möglichkeiten des Spermigramms. *Münch. Med. Wschr.* 123 (1981) 845 - 847

89. Rubin, S.O., Andersson, L., Boström, K.: Deep freeze preservation of normal and pathologic human semen. Scand. J. urol. nephrol. 3 (1969) 144 - 150
90. Russel, J.K.: Artificial insemination (husband) in the management of childlessness. Lancet 2 (1960) 1223 - 1225
91. Salm, R., Adlington, S.R.: Seminom in identical twins. Brit. med. J. 2 (1962) 964 - 965
92. Sato, H., Kobayashi, T., Mochimaru, F., Iizuka, R.: Results of AIH in 1475 patients. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G., Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 521 - 528
93. Schill, W.B.: Humane Spermakonservierung und therapeutische Ausblicke. Hautarzt 23 (1972) 525 - 530
94. Schill, W.B., Wolff, H.H.: Ultrastructure of human sperm acrosome and determination of acrosin activity under conditions of sperm preservation. Int. J. fertil. 19 (1974) 217 - 233
95. Schill, W.B., Acrosin activity of cryopreserved human spermatozoa. Fertil. Steril. 26 (1975) 711 - 719

96. Schill, W.B.: Diagnostische und therapeutische Aspekte bei männlichen Fertilisationsstörungen. Der Bayerische Internist Jahrgang 3 Heft 2(1981) 28 - 32
97. Schill, W.B., Littich, M.: Split ejaculate insemination with and without the addition of kallikrein. Andrologia 13 (1981) 121 - 126
98. Schill, W.B. Dasilva, M.: Results of spermatograms obtained close to conception. Fortschrt. Androl. 8 (1983) 27 - 36
99. Schill, W.B., Trotnow, S.: Verwendung von Kryosperma für die In-Vitro-Fertilisation (IVF). Der Hautarzt 35 (1984) 313 - 315
100. Schindler, E., Maskus, W., Fröhlich, D., Schmoll, H.J., Zöckler, H.: Vita sexualis, Spermiogramm und Plasmatestosteron nach Therapie des malignen Hodentumors. Verh. Ber. dt. Ges. Urol. 30. Tagung (1978) Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1979) 136 - 138
101. Schirren, J.M.: Zur Bedeutung der Normwerte des Ejakulates für die Zeugungsfähigkeit. Z. Hautkr. 50 (1975) 97 - 103
102. Schirren, C.: Praktische Andrologie. S. Karger. Basel-München-Paris-London-New York-Sydney (1982) 23
103. Schmucki, O.: Maligne Geschwülste des Hodens. Ther. Umschau 35 (1978) 849 - 853

104. Schnepfer, E.: Hodentumor-Strahlentherapie. Verh. Ber. dt. Ges. Urol. 30. Tagung (1978) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979) 33 - 37
105. Schoysman-Deboeck, A., Schoysman, R.: Clinical comparison of fresh and frozen semen. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G., Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 295 - 300
106. Seeber, S., Schmidt, C.G.: Kurative Effekte bei der Chemotherapie testikulärer Tumoren. Verh. Ber. dt. Ges. urol. 30. Tagung (1978) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979) 23 - 32
107. Seib, U.C., Andres, H., Sommerkamp, H.: Fehldiagnosen beim malignen Hodentumor. Akt. Urol. 7 (1976) 305 - 309
108. Serres, C., Jouannet, P., Czyglik, F., David, G.: Effects of freezing on spermatozoa motility. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G., price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 147 - 159
109. Sherman, J.K.: Improved methods of preservation of human spermatozoa by freezing und freeze-drying. Fertil. Steril. 14 (1963) 49 - 64

110. Sherman, J.K.: Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: state of the art of human semen banking. *Fertil. Steril.* 24 (1973) 397 - 412
111. Sherman, J.K., Char, F.: Stability of Y chromosome fluorescence during freeze-thawing and frozen-storage of human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 25 (1974) 311 - 314
112. Sherman, J.K.: History of artificial insemination and the development of human semen banking. Aus: The integrity of frozen spermatozoa. *Nat. Academy of sciences, Washington* (1978) 201 - 207
113. Sherman, J.K.: Historical synopsis of human semen cryobanking. Aus: Human artificial insemination and semen preservation. Edited by David, G., Price, W.S. New York, London, Plenum Press (1980) 95 - 105
114. Shettles, L.B.: Respiration of human spermatozoa and their response to various gases and low temperatures. *Amer. J. Physiol.* 128 (1940) 408 - 415
115. Silber, S.J., Cittan, S., Friedlander, G.: Testicular neoplasms in father and son. *J. Urol.* 108 (1972) 889
116. Smith, K.D., Steinberger, E.: Survival of spermatozoa in a human sperm bank. *J. A. M. A.* 223 (1973) 774 - 777

117. Smith, K.D., Rodriguez-Rigau, L.J., Steinberger, E.:
Relation between indices of semen analysis and pregnancy
rate in infertile couples. Fertil. Steril. 28 (1977)
1314 - 1319
118. Sobrero, A.J., Naghma-E. Rehan: The semen of fertile
men. II. Semen characteristics of 100 fertile men.
Fertil. Steril. 26 (1975) 1048 - 1056
119. Speichinger, J.P., Mattox, J.H.: Homologous artificial
insemination and oligozoospermia. Fertil. Steril. 27
(1976) 135 - 138
120. Stahl, N.L.: Aih using split ejaculate and cap inse-
mination. Aus: Instrumental Insemination. Edited by
Hafez, E. S. E., Semm, K. Martinus, Nijhoff Publishers,
The Hague/Boston/London (1982) 153 - 156
121. Steiman, R.P., Taymor, M.L.: Artificial insemination
homologous and its role in the management of infer-
tility. Fertil. Steril. 28 (1977) 146 - 150
122. Steinberger, E., Smith, K.D.: Artificial insemination
with fresh or frozen semen. J. A. M. A. 223 (1973)
778 - 783
123. Stewart, J.R., Bagshaw, M.A.: Malignant testicular
tumors appearing simultaneously in identical twins.
Cancer 18 (1965) 895 - 898

124. Streptoe, P.C., Edwards, R.G.: Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978/II 366
125. Thomson, W.O., Sinclair, D.M.: Familial teratoma of testes. *Br. J. Urol.* 49 (1977) 322
126. Trotnow, S., Kniewald, T., Hünlich, T.: Die In-vitro-Fertilisation, ein neues Verfahren zur Sterilitätsbehandlung. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 43 (1983) 1 - 6
127. Trotnow, S.: In-vitro-Fertilisierung. Embryo Transfer. Teil II: Erste Ergebnisse. Aus: *Die Sterilität*. Hrg. Zander, J., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1983) 113 - 119
128. Trounson, A., Conti, A.: Research in human in vitro fertilization and embryo transfer. *Br. Med. J.* 285 (1982) 244 - 248
129. Ulstein, M.: Fertility, motility and penetration in cervical mucus of freeze-preserved human spermatozoa. *Acta. obstet. gynec. scand.* 52 (1973) 205 - 210
130. Vaccari, E.: Testicular seminoma in father and son. *andrologia* 11 (1979) 250 - 254
131. Vahlensieck, W., Weißbach, L., Hartlapp, J.: Therapie von Hodentumoren. *Urologe B* 20 (1980) 113 - 118

132. Vargas Delaunoy, R., Vargas Delaunoy, F., Merhe Nieva, E., van Cauwelaert, R.: Behandlung der Hodentumoren. Urologe A 19 (1980) 113 - 115
133. Villani, U.: Tumor concordante del testiculo in una coppia di gemelli monozigoti. Acta Genet. Med. Gemellol. 16 (1967) 172 - 178
134. Walczak, M., Albrecht, K.F.: Störungen der Ejakulation nach retroperitonealer Ausräumung der Lymphknoten beim bösartigen Hodentumor. Verh. Ber. dt. Ges. Urol. 30. Tagung (1978) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979) 139 - 142
135. Weißbach, L., Bach, D., Struth, B.: Die Fertilitätsprognose bei Patienten mit germinalen Hodentumoren. Verh. Ber. dt. Ges. Urol. 30. Tagung (1978) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979) 128 - 132
136. Weißbach, L.: Fertilitätsprobleme bei Hodentumoren. Aus: Infertilität des Mannes. Hrsg. Mellin, H.E., Bauer, H.W., Zuckerschwerdt Verlag München (1980) 98 - 112
137. Wells, H.G., zitiert von Mackling, M.T.: An analysis of tumors in mono and dizygous twins, with a report of 15 unpublished cases. ibid 31 (1940) 277
138. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, WHO, Press Concern, Singapore (1980) 10 - 13

139. Wilbur, H.J., Woodruff, M.W., Welch, M.S.: Concomitant germ cell tumors in monozygotic twins. J. urol. 121 (1979) 538 - 540
140. Whitelaw, M.J.: Use of the cervical cap to increase fertility in cases of oligozoospermia. Fertil. Steril. 1 (1950) 33 - 39
141. Willis, R.A.: Pathology of tumors, 2nd ed., London, Butterworth & Co., Ltd. (1953) 557 - 558
142. Woolley, D.M., Richardson, D.W.: Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J. Reprod. Fertil. 53 (1978) 389 - 394
143. Young, J.A., Bohne, A.W.: Seminoma in non twin brothers: a case report J. Urol. 107 (1972) 1000 - 1001
144. Zeindl, E., Sperling, K.: The mutation rate in mammalian cells after deep freezing. Arch. Andrology 5 (1980) 38 - 39
145. Zuckerman, Z., Rodrigues-Rigau, L.J., Smith, K.D., Steinberger, E.: Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. Fertil. Steril. 28 (1977) 1310 - 1313

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W.-B. Schill
für die Überlassung des Themas dieser Doktorar-
beit und deren Betreuung seit November 1983.

Dank gesagt sei auch Frau M. Feifel, Frau A. Kaiser
und Frau J. Koukouwetsous, die meinen Fragen stets
hilfsbereit gegenüberstanden.

Lebenslauf von Frank-Michael Köhn

- 21.09.1961: Geburt als einer von drei Söhnen des Fach-
arztes für Innere Medizin, Dr. med. Detlef
Köhn und seiner Ehefrau Hannelore in Essen.
- 1967 - 1971: Besuch der Grundschule.
- 1971 - 1980: Besuch des Carl-Humann Gymnasiums in Essen-
Steele.
- Mai 1980: Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife.
- November
1980: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Regensburg zum WS 80/81
- August
1982: Physikum an der Universität Regensburg.
Fortführung des Studiums an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München.
- August
1983: Erstes Staatsexamen an der LMU München.
- November
1983: Beginn der Doktorarbeit.
- August
1985 : Zweites Staatsexamen an der LMU München.
- November
1986 : Drittes Staatsexamen an der LMU München.
- 18.12.1986 : Tag der mündlichen Promotionsprüfung

